Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. W. Dick

# Über die Behandlungsergebnisse des schweren Tetanus seit 1956

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Annelies Scholle
geb. Neumann
aus Leipzig

1964

7816

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. W. Dick

# Über die Behandlungsergebnisse des schweren Tetanus seit 1956

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Annelies Scholle
geb. Neumann
aus Leipzig

1964

Dekan: Professor Dr. Dr. E. Fröhlich

Referent: Priv. Doz. Dr. G. Griesser
Correferent: Professor Dr. W. Dick

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

Meinen Eltern gewidmet

# Korrekturzettel

Es muß heißen auf:

| Seite | Zeile | |
|---|---|---|
| 3 | 4 | darauf hin statt daraufhin |
| 4 | 26 | Pelloja und Campini[63] |
| 4 | 35 | S. Richert: Neuere Auffassung über die Entstehung des Tetanus und über Schutzmaßnahmen gegen den Wundstarrkrampf, Inaug.Diss. 1964, Chir.Univ. Klinik Tübingen, im Druck. |
| 6 | 26 | das Babinski'sche Phänomen statt Babinsky'sche |
| 16 | 34 | Reflexerregbarkeit statt Refexerregbarkeit |
| 17 | 16 | vitiosus statt citiosus |
| 21 | 30 | Terramycin statt Tetramycin |
| 25 | Tabelle 2: | Altersverteilung statt Altersversorgung |
| 26 | Tabelle 3: | Altersverteilung statt Altersversorgung |
| 34 | 7 | t-Tabelle statt T-Tabelle |
| 60 | 38 | Maurath, Kirchner und Franke[53] statt [54] |
| 63 | 18 | Diaz-Rivera statt Diaz-Revera |

INHALTSVERZEICHNIS


Seite

I. TEIL

1. Pathogenese des Tetanus und deren Voraussetzung ..... 1
2. Lokalisation und Art der Verletzung ..... 2
3. Giftdepots und Ausbreitungswege des Tetanustoxins, Wirkung des Giftes ..... 3
4. Inkubationszeit ..... 5
5. Klinisches Bild des Tetanus ..... 6
6. Schweregrade des Tetanus ..... 7
7. Prophylaxe ..... 8
8. Kausale Therapie
   a) Wundexcision ..... 11
   b) Serumtherapie ..... 11
   c) Nebenwirkungen der Serumtherapie ..... 12
   d) Blut- und Plasmatransfusionen ..... 14
   e) Periston-N ..... 14
   f) Die Liquorpumpe ..... 15
9. Die alte symptomatische Therapie ..... 16
10. Die neue symptomatische Therapie ..... 17
    a) Vegetative Blockade ..... 20
    b) Antibiotische Therapie ..... 21
    c) Sonstige symptomatische Therapie ..... 22

II. Teil

1. Schilderung der 150 Fälle von 1906 - 1955 ..... 23
2. Schilderung von 38 Fällen seit 1956 ..... 26
3. Behandlungsdauer - Krankheitsdauer ..... 33
4. Untersuchungen auf die Weisschedelsche TAT-Forderung ..... 39
5. Untersuchungen zur Feststellung eines Schwellenwertes ..... 43
6. Leber- und Nierenschäden ..... 45
7. Symptomatische Therapie ..... 49
8. Todesursachen ..... 54

Seite

9. Kosten der Behandlung ..... 58
10. Diskussion und Zusammenfassung der Ergebnisse ..... 60

Literaturverzeichnis ..... 62

Lebenslauf

# I. TEIL

## 1. PATHOGENESE DES TETANUS UND DEREN VORAUSSETZUNG

### Der Erreger

Der Bazillus tetani = Clostridium tetani, wurde 1884 von Nicolaier entdeckt. Es handelt sich um 2 - 4 $\mu$ lange, 0,3 - 0,5 $\mu$ breite, bewegliche Stäbchen. Die Tetanussporen sind rundlich und sitzen dem Bazillus endständig auf (Buzello[14]). Nach Schmidt[70] sind seit 1952 9 Typen von Tetanusbazillen bekannt. Die Differenzierung läßt sich auf Grund der Bestimmung des O-Antigens, das allen Typen gemeinsam ist, und weiterhin eines H-Antigens, welches bei den einzelnen Typen verschieden zu sein scheint, durchführen.

Dabei zeigt sich, daß man die 9 Typen in zwei Gruppen einteilen kann. Die erste Gruppe (Typen I, III, VI, VII und VIII) enthält den allen gemeinsamen Teil des O-Antigens. Die zweite Gruppe (Typen II, IV, V und IX) außerdem noch einen wahrscheinlich nur diesen Typen zukommenden Rezeptor in dem O-Antigen.

Von Tempé, Manzini und Uhlhorn[85] (zit. nach Schmidt[70]) sind drei verschiedene Kolonieformen A, B und C gefunden worden.

A = typische Form nach Nicolaier,
B = etwas dickere Stäbchen, unbeweglich,
C = feine Fäden, verschiedene Länge, beweglich.

Tritt bei A und C Sauerstoff hinzu, so hört die Beweglichkeit auf. Alle drei Kolonieformen sind grampositiv. Biochemisch waren unter ihnen keine Unterschiede festzustellen. A und B bilden in gleicher Weise und etwas stärker als C das Toxin. Die Toxinbildung erfolgt im Inneren des Bazillus unter anaeroben Umweltbedingungen. Es entsteht ein leicht lösliches Toxin, das Tetanospasmin und ein Hämolysin = Tetanolysin (Lexer und Rehn[49]).

Chemisch ist das Toxin eine hochmolekulare Substanz unbekannter Natur (Mg 70 000). Brieger[11] analysierte schon 1887 vier giftige Basen, aus denen sich das Toxin zusammensetzt: das Tetanin, das Tetanotoxin und das Spasmotoxin. Die vierte Base, der er damals keinen Namen gab, bewirkt ebenfalls exquisiten Tetanus, regt daneben aber auch noch die Speichel- und

Tränendrüsen lebhaft an. Das Tetanospasmin ist das eigentlich krampfauslösende Gift. Nach Ansicht Imbrianos[37] (zit. nach Schmidt[70] enthält das Toxin keine Glukoproteide, keine carbocyclischen und S-haltigen Aminosäuren und kein Tryptophan. Nach Imbriano soll es hauptsächlich aus Aminosäuren (Glutamin- und Asparginsäure), vielleicht auch aus Serin und Threonin bestehen.

Da das Toxin neutral reagiert, ist wahrscheinlich auch eine basische Aminosäure wie Histidin beteiligt.

## 2. LOKALISATION UND ART DER VERLETZUNG

Beim experimentell erzeugten Tetanus läßt sich ein ascendiender und descendierender Tetanus unterscheiden. Der ascendierende Tetanus ist charakterisiert durch lokalen Krampf an der Eintrittspforte des Erregers, der sich dann auf benachbarte Muskelgruppen ausdehnt = lokaler Tetanus. Dieser wird beim Menschen selten beobachtet. Wird auch das ZNS befallen, so kommt es zum generalisierten Tetanus. Beim descendierenden Tetanus tritt die tonische Muskelstarre zuerst in Muskelgruppen auf, die weit entfernt von der eigentlichen Injektions- oder Impfstelle liegen können, z.B. in der Kau- und mimischen Gesichtsmuskulatur (Buzello[14]).

Auf jeden Fall ist die Art einer Wunde mit ausschlaggebend für die Entstehung eines Tetanus. Abgestorbenes und absterbendes Gewebe begünstigt das Wachstum der Bazillen, ebenso jede Mischinfektion (Kolibakterien, Staphylokokken, Streptokokken), da hierbei von den Bakterien $O_2$ absorbiert wird und folglich anaerobe Verhältnisse vorherrschen. Brand- und Schußwunden sind deshalb besonders gefährlich, außerdem sind noch Hämatome ein idealer Nährboden für den Bazillus.

Jeissmann[39] vertritt die Ansicht, daß anaerobe Tetanusbazillen auch nur dann pathogen sind, wenn sie mit aeroben Erregern zusammen auftreten, die den im Gewebe freien Sauerstoff absorbieren. Ebenso will D'Antona[4] (zit. nach Schmidt[70]) einen Tetanusbazillenstamm zum aeroben Wachstum gebracht haben, der apathogen und atoxisch war. Die Tetanusbazillen konnten wieder zu anaerob wachsenden Bazillen umgezüchtet werden, die dann wieder pathogen und toxisch waren.

Bei den Verletzungen handelt es sich in den meisten Fällen um Bagatellverletzungen an Händen und Füßen, die den betroffenen Patienten kaum be-

wußt sind. Beim postoperativen Tetanus werden bevorzugt Patienten befallen, bei denen Eingriffe am Magen-Darmtrakt vorgenommen wurden. Schon Buzello und Rahmel[15] gelang es bei 50 Stuhluntersuchungen in 20 Fällen Tetanussporen nachzuweisen. Sie wiesen daraufhin, daß bei fast allen Menschen Tetanusbazillen oder -sporen im Darminhalt vorübergehend oder dauernd vorhanden sein können, ohne den Menschen krank zu machen, oder daß dieser früher einmal an Tetanus erkrankt war. Eine Immunität wird durch die Infektion nicht erzeugt.

## 3. GIFTDEPOTS UND AUSBREITUNGSWEGE DES TETANUSTOXINS

### Wirkung des Giftes

Höchstwahrscheinlich kommen nur die am Ort der Infektion befindlichen Tetanusbazillen für die Giftbildung in Frage, da sie hier wohl die günstigsten Wachstumsbedingungen finden. Daß die Tetanusbazillen bei ihrer Beweglichkeit am Ort der Infektion liegen bleiben, ist nach Ansicht Schmidts[70] unwahrscheinlich. Man nimmt an, daß sie wie die anaeroben Gasbranderreger von der Wunde aus in die inneren Organe einzudringen vermögen.

Mayer[54] (zit. nach Schmidt[70]) fand Tetanuserreger in einem Fall von puerperalen Tetanus im Herzblut, Milz, Lunge, Leber, Darminhalt und in dem vor der Obduktion entnommenen Liquor. Das muß aber noch nicht bedeuten, daß diese Tetanusbazillen auch Gift bilden. Über den Transportweg des Toxins herrschen seit Jahren drei verschiedene Ansichten.

Meyer und Ransom[55] 1903, Friedemann, Zuger, Hollander[25] 1939 (zit. nach Eckmann[22]) und andere glauben, daß das Toxin längs des Achsenzylinders im motorischen Nerven wandert.

Nach Ansicht von Aschoff und Robertson[5] erfolgt die Wanderung in den perineuralen Lymphscheiden. Die von Abel und Hampil[3] 1935 und vielen anderen vertretene Theorie nimmt an, daß das Toxin auf dem Blut- und Lymphweg in das Zentralnervensystem gelangt. Diese Auffassung dürften heute die meisten Anhänger haben. Sobald das Toxin an die Gewebszellen des Zentralnervensystems gebunden ist, und diese Bindung ist nach Ansicht Abels und Chalian[1] (zit. nach Schmidt[70]) irreversibel, hat das Antitoxin keine Angriffsmöglichkeit mehr.

Die Frage, wie das Toxin das ZNS erreicht, ist eng mit der Frage der Blut-Liquorschranke und der Liquor-Hirnschranke verbunden. Nach Abel, Evans und Hampil[2] (zit. nach Schmidt[70]) ist die Blut-Liquorschranke für das Tetanustoxin permeabel. Der Übertritt erfolgt, wenn das Blut mit Toxin beladen ist. Die Frage nach der Liquor-Hirnschranke ist nach Ansicht Schmidts[70] nicht ohne weiteres zu klären, da bei Toxininjektion in den Liquor dieses in Blut und Lymphe und von da aus ins Zentralnervensystem gelangen könnte.

Die Abel'sche Theorie setzt voraus, daß das Toxin vom Blut aus in das Zentralnervensystem gelangt, was bei den Vorstellungen von Meyer und Ransom bis Friedemann nicht notwendig ist, da sie ja für das Toxin den Nervenweg annehmen.

Für den Toxintransport auf dem Blutweg sprechen auch die neuro-histologischen Untersuchungen von Frank[24] (zit. nach Spath[77]). Diese ergaben, daß das neurotrope Tetanustoxin an jener Stelle in das Zentralnervensystem eindringt, die durch das Fehlen der Blut-Liquorschranke gekennzeichnet ist, nämlich über den Hypothalamus. Nach Ansicht Abels[1, 2] (zit. nach Schmidt[70]) kommt es mit dem Eindringen des Toxins in das Zentralnervensystem

1. zu einer Vergiftung der Vorderhornzellen, was eine verstärkte Reflexerregbarkeit zur Folge hat, und
2. zu einer Vergiftung der motorischen Nervenendplatte im quergestreiften Muskel.

Die Toxinwirkung ist dem Strychnin ähnlich, nur etwa 500fach stärker (Hellner-Nissen-Vosschulte[31]) und verursacht eine tonische Dauerstarre der befallenen, quergestreiften Skelettmuskulatur. Nach der bisherigen Auffassung wirkt das Toxin auf die Nervenzelle selbst nicht ein. Doch gelang Pelloja und Campini der Beweis, daß es in den motorischen Vorderhornzellen tetanischer Tiere zu einer Abnahme von Nucleoproteiden kommt. Nach Takaki[84] und Marie[51] (zit. nach Schmidt[70]) soll die Bindung des Toxins an die graue Substanz stärker sein als an die weiße. Auch soll die Bindungsfähigkeit der grauen Substanz mit dem Alter zunehmen

Zusammenfassend gesagt führt der Tetanus nach Frank[24] (zit. nach Spath[77]) zu einer akuten Schädigung der vegetativen Zentren mit dem Bild einer basalen, diencephalen Encephalitis. Auf diese noch nicht genügend geklärten Fragen soll im Rahmen dieser Arbeit nicht genauer eingegangen werden. Diesbezüglich sei auf die Dissertation von S. Richert verwiesen.

## 4. INKUBATIONSZEIT

Unter der Inkubationszeit versteht man die Zeit, die von der Aufnahme des Erregers bis zum Sichtbarwerden der ersten Symptome des Wundstarrkrampfes verstreicht. In den meisten Fällen liegt sie zwischen 5 und 14 Tagen.

Weber[87] berichtet aber auch über Fälle von Spättetanus nach Verwundungen mit Inkubationszeiten von 30 Tagen bis zu 14 Jahren. In diesen Fällen konnten Tetanussporen im primären Wundgewebe durch Überimpfen auf Mäuse nachgewiesen werden. Der Spättetanus kann also spontan auftreten, in den meisten Fällen dürfte er aber durch ein neues Trauma ausgelöst werden.

Nach Buzello[14] ist die Inkubationszeit beim Menschen abhängig von:

a) der Art der Wunde,

b) der Virulenz der Tetanusbazillen.

Buzello[14], Schmidt[70], Pelloja[62] (zit. nach Schmidt[70]), Spiegel[80] (zit. nach Lexer und Rehn[49]) glauben aus der Länge der Inkubationszeit prognostische Rückschlüsse ziehen zu können. Das gilt jedoch nicht für den Spättetanus (Weber[87]).

Weisschedel[88] dagegen meint, daß die Geschwindigkeit mit der sich die Symptome entwickeln, eine zuverlässigere Voraussage für die Prognose gestattet. Er gibt an, daß schon Cole und Bonnet (zit. nach Weisschedel[88]) auf diese "period of onset" aufmerksam gemacht haben. Sie verstehen darunter die Zeit zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und dem ersten Krampfanfall.

Liegt die Inkubationszeit unter 8 Tagen, oder ist die "period of onset" unter 4 Tagen, so ist der Verlauf der Erkrankung als ungünstig anzusehen. Für die Prognose kann man die Inkubationszeit und die "period of onset" heranziehen. Unserer Ansicht nach läßt sich letztere noch unsicherer feststellen als die Inkubationszeit, da sich die meisten Patienten nach Bagatellverletzungen nicht in ärztlicher Behandlung befinden, und so die ersten noch unscheinbaren Symptome des Prodromalstadiums nicht erkannt werden können.

Eine Eigenart des Tetanustoxins, auf die schon Courmont und Doyon[18] (zit. nach Schmidt[70]) hingewiesen haben, ist die, daß auch im Experiment bei stärkster Toxindosierung eine bestimmte Inkubationszeit fast nie unterschritten wird, gleichzeitig wird aber mit steigender Toxindosierung die Überlebenszeit der Erkrankung bis zum Tode kürzer. Die Inkubationszeit im Tierversuch am Kaninchen beträgt 30 Stunden.

## 5. KLINISCHES BILD DES TETANUS

Beim Menschen tritt der Tetanus meist in der Form des allgemeinen oder descendierenden Tetanus auf. Ein lokaler Tetanus, also nur das Krampfen einer bestimmten Muskelgruppe im Wundgebiet wird sehr selten diagnostiziert, wahrscheinlich weil diese Anfangssymptome meist übersehen werden.

Die ersten Symptome der Erkrankung sind leichte Übelkeit, Schwitzen, Schluckbeschwerden, Unruhe, Schlaflosigkeit, geringe Nackensteife und "rheumatische" Rückenschmerzen. Dann werden die einzelnen Muskelgruppen meist in einer ganz bestimmten Reihenfolge von Krämpfen ergriffen. Das erste für den Tetanus charakteristische Symptom ist die Kieferklemme = Trismus. Die Masseteren fühlen sich wie harte Wülste an. Daß die ersten Krankheitserscheinungen meist in dem Trismus bestehen, wird aus der Kürze der Nervenwege der Kaumuskeln, die deshalb das Toxin sehr schnell zum ZNS leiten können, erklärt (Lexer und Rehn[49]).

Es folgt dann die Verkrampfung der gesamten mimischen Gesichtsmuskulatur unter dem Bild des Risus sardonicus. Über die Diagnose eines Tetanus kann in diesem Stadium kein Zweifel mehr bestehen. Anschließend kommt es zur tonischen Starre der Nacken- und Rückenmuskulatur = Epistho- und Opisthotonus.

Die Krampfanfälle können so stark werden, daß es zur Wirbelbrüchen und Muskelzerreißungen kommt, letztere besonders in der Iliopsoasmuskulatur.

Bei den äußerst schmerzhaften Krämpfen kann sich der Körper derart überstrecken, daß der Kranke manchmal nur noch mit Kopf, Nacken und Beinen aufliegt. Die Bauchmuskulatur ist rigid, die Entleerung von Blase und Rectum ist bald nicht mehr möglich. Die Beine verharren in Streckstellung, alle Reflexe sind gesteigert, das Babinsky'sche Phänomen ist positiv.

Das Gesicht wird cyanotisch infolge des Krampfes der Atemmuskulatur und der dadurch bedingten Hypoxie. Die Krampfanfälle dauern einige Sekunden und treten in Minutenabständen auf. Der Puls ist stark beschleunigt bis zu 150/min. Es kommt zu EKG-Veränderungen wie bei einer Myokarditis. Griesser[29], Stirnemann und Roth[82] nehmen an, daß das Tetanustoxin zu einer Myokarditis führt, ähnlich der bei einer akuten Poliomyelitis.

Ante exitum kann es zu Temperaturanstiegen bis über 41 Grad kommen, postmortal wurde schon eine Hyperpyrexie von 42 - 45° festgestellt.

Durch die schnell aufeinanderfolgenden Krampfanfälle sind alle Stoffwechselvorgänge gesteigert (Gött[28]). Die Atmung ist stark behindert; folglich kommt es durch die $CO_2$-Retinierung zu einer respiratorischen Acidose. Durch die gleichzeitige starke Überbelastung des Herzens droht der akute Herztod.

Durch die Atembehinderung und damit eine Sekretverhaltung können Atelektasen und Aspirationspneumonien entstehen. Zu dieser mechanischen Atembehinderung tritt noch eine zentrale Atemdepression, nach Gött[28] entweder primär durch die Intoxikation oder sekundär durch die Übersäuerung, die das Entstehen pulmonaler Komplikationen begünstigt. Killian[41] führt die Übersäuerung auf unvollständige Verbrennungsprozesse zurück, die eine Milchsäureanreicherung und damit auch eine Acidose bedingen. Diese steigert sich mit jedem Krampfanfall. Das abnorme $O_2$-Bedürfnis und die Hyperthermie führen zu einer schweren Belastung des Kreislaufs und des Herzens, so daß die Patienten viel öfter an einem Kreislauf- und Herzversagen zugrunde gehen als an einer Erstickung durch die Krampfanfälle.

Das Bewußtsein des Patienten ist während der ganzen Krankheitsdauer voll erhalten. Er kann aber infolge der Krämpfe weder sprechen, trinken noch essen. Jeder von außen erfolgende Reiz optischer, akustischer und taktiler Natur kann einen neuen Krampfanfall auslösen. Andere von Seiten der Erkrankung ausgelöste, schwerwiegende Komplikationen sind Lungenembolien und Magen-Darmkomplikationen. Stirnemann und Roth[82] berichten über 4 Fälle mit akuten Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren, die in zwei Fällen zu schweren Darmblutungen führten. Sie glauben, daß die Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre nur auf dem Weg der Selbstverdauung durch den längere Zeit liegengebliebenen, sauren Magensaft entstanden sein können, da die Patienten weder mit einer Magensonde noch mit einer Witzelfistel ernährt wurden. Außerdem berichten sie noch über zwei Fälle von Parenchymikterus. Dabei könne es sich um eine direkte Parenchymschädigung durch das TAT-Toxin handeln.

## 6. SCHWEREGRADE DES TETANUS

Um Vergleichsmöglichkeiten für die Statistik zu schaffen, wurde von Griesser[29] und Schostok[71] die Erkrankung in bestimmte Schweregrade eingeteilt. In die Gruppe der schweren Fälle gehört das Bild des vollentwickelten Tetanus mit allen schon oben geschilderten Symptomen. Die Gruppe der mittelschweren Fälle umfaßt die Tetanuserkrankungen mit Trismus, Opisthotonus und vereinzelten leichten Krämpfen. In die Gruppe der leichten Fälle wurden die Kranken ohne generalisierte Krämpfe, nur mit Trismus und leichter Nackensteife eingereiht.

Diese Einteilung wurde von Griesser[29] unter Berücksichtigung der Inkubationszeit noch erweitert, da diese ohne Zweifel mit ein ausschlaggeben-

der Faktor für die Prognose der Erkrankung ist. Die schweren, mittelschweren und leichten Fälle wurden noch einmal in je vier Untergruppen eingeteilt. Die 1. Gruppe umfaßt diejenigen mit einer Inkubationszeit bis zu 8 Tagen, die 2. bis zu 15 Tagen, die 3. über 16 Tage. Die 4. Gruppe enthält alle Fälle mit unbekannter Inkubationszeit oder unbekannter Eintrittspforte. Nach dieser Einteilung ergeben sich 12 Untergruppen, die einen Vergleich therapeutischer Effekte zulassen.

Trotzdem muß man sich über die Fragwürdigkeit jeder Klassifizierung einer Erkrankung klar sein. Denn jede Klassifizierung preßt die Sachverhalte in ein Schema. Aber anders läßt sich kein Überblick gewinnen.

## 7. PROPHYLAXE

Beim Manifestwerden eines Tetanus werden vom Körper spezifische Antikörper gebildet. Dieser Antikörper wurde von E. v. Behring und Kitasato[8] schon ein Jahr nach der ersten Reinkultur von Tetanusbazillen 1890 nachgewiesen (Buzello[14]).

Da Pferd, Hammel und Rind auch dieses Antitoxin gegen Tetanus bilden, hat man mit diesen Seren aktiv immunisierter Tiere eine Möglichkeit zur passiven Immunisierung des Menschen.

Bei jeder Verletzung sollten 1500 - 3000 IE antitoxinhaltigen Serums subcutan oder i.m. injiziert werden.

Besonders tetanusverdächtig sind Verletzungen in landwirtschaftlichen Betrieben, die also mit Erde, Straßenstaub, Mist oder Holz in Berührung kamen, ferner alle Kriegsverletzungen, Quetsch-, Schuß-, Brand- und Erfrierungswunden. Je früher die passive Immunisierung einsetzt, um so besser sind die Aussichten. Der passive Impfschutz hält 8 - 10 Tage an.

Möri[58] fordert eine höhere Serumdosis von 4500 - 5000 IE um einen wirksamen Schutz bis zu 14 Tagen zu erreichen.

Bei Wiederholungsinjektionen sind Seren verschiedener Tierarten zu verwenden, da die Gefahr der Überempfindlichkeit nach Sensibilisierung gegen das Serum einer bestimmten Tierart bekannt ist. Es sollte grundsätzlich vor jeder Seruminjektion die Intrakutan- oder die Konjunktivalprobe gemacht werden.

Die Gefahr der Serumkrankheit oder des anaphylaktischen Schocks läßt sich außerdem heute noch durch die Verwendung hochwertiger, gereinigter und damit weniger artfremdes Eiweiß enthaltenden Seren vermeiden.

Kontraindikationen für die Serumprophylaxe sind schwere Verbrennungen, da bei diesen die Gefahr der Serumkrankheit in Form von utikariellen Ausschlägen, die ja die Haut betreffen, größer ist (Eckmann[22]). Bei Verletzungen, die länger als 24 Stunden zurückliegen, hält Eckmann[22] die Serumprophylaxe ebenfalls nicht für sinnvoll, da dann die Bindung an das ZNS schon erfolgt sein könne.

Andererseits weist Eckmann selbst darauf hin, daß der tatsächliche Zeitpunkt des Beginns der Toxinstreuung sofort mit dem Eindringen des Erregers in die Wunde, andererseits aber auch erst Stunden oder Tage danach möglich ist.

Der Wert der passiven Serumprophylaxe ist in den letzten Jahren sehr umstritten. Dick (persönliche Mitteilung) und Hübner[35] halten sie für einen nur relativen Schutz, da die Wirkung zeitlich doch sehr begrenzt ist. Dazu kommen die nicht ungefährlichen Komplikationen. Es sind vereinzelte Fälle von Serumneuritis mit anschließenden Lähmungen und anaphylaktischem Schock bekannt geworden.

Die Testung auf Überempfindlichkeit bietet nach Hübner ebenfalls keinen sicheren Schutz gegen die Serumkrankheit und sonstige Komplikationen. Mörl und Richter[59] stehen der passiven Immunisierung ebenfalls sehr skeptisch gegenüber.

Sie weisen darauf hin, daß die meisten Bagatellverletzungen erstens dem Arzt überhaupt nicht zu Gesicht kommen, zweitens, daß, wenn jede banale Verletzung prophylaktisch TAT erhält, nie der Beweis erbracht werden kann, daß dies zu Recht geschah. Da ja auch nicht jeder in der Wunde gefundene Tetanusbazillus zwangsläufig eine Erkrankung zur Folge hat, kann also nicht einmal der positive bakteriologische Befund als Beweis für die Wirkung der Serumprophylaxe herangezogen werden. Das Versagen der Serumprophylaxe beruht wahrscheinlich darauf, daß entweder das Toxin im Zeitpunkt der Injektion schon fixiert ist, oder daß bei Beginn der späteren Toxinstreuung das Antitoxin bereits wieder eliminiert ist (Eckmann[22]).

Trotzdem gibt es keinen Anhalt, eine Toxininfektion mit Sicherheit zu erkennen oder auszuschließen und deshalb auf die Serumprophylaxe zu verzichten. Diese ist nach Ansicht Schmidts auch heute noch durchaus angebracht. Wegen ihrer erheblichen Gefahren und ihres fragwürdigen Wertes ist ihre ausschließliche Verwendung nach Ansicht Eckmanns[22] abzulehnen. Seruminjektionen sind nach seiner Meinung nur dann berechtigt, wenn gleichzeitig nach jeder Bagatellverletzung die aktive Immunisierung eingeleitet wird. In diesem Zusammenhang sei auch die Resolution, die auf der 73. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1956[83] beschlossen wurde, erwähnt. Darin lehnen es die Ärzte ab, "die Sorge um die Tetanusverhütung bei jedem Frischverletzten allein zu tragen. Die Unterlassung einer der üblichen, im

Einzelfall aber doch nicht zuverlässigen Maßnahme als Verstoß gegen die ärztliche Sorgfaltspflicht anzurechnen oder gar gerichtlich zu ahnden, wurde grundsätzlich abgelehnt."

Die aktive Immunisierung bietet die einzige Möglichkeit, um mit 100 %ige Sicherheit vor dem Ausbruch eines Tetanus zu schützen. Ihre Überlegenheit gegenüber der Serumprophylaxe und der Sero-Toxoid-Prophylaxe ist im 2. Weltkrieg eindeutig bewiesen worden. Es handelt sich dabei um ein durch Formolisierung und Erhitzung vorbehandeltes Toxin = Toxoid, genannt.

Die Impfung erfolgt durch zweimalige subkutane Toxoidinjektionen (Tetanol) im Abstand von 4 - 6 Wochen und durch eine dritte Impfung bei jeder neuen Verletzung oder als Auffrischimpfung nach einem Jahr. Mit jeder Auffrischimpfung steigt der Antikörpertiter sprunghaft in die Höhe. Damit ist dann eine lebenslängliche, zumindest aber eine Immunität für 10 Jahre erreicht. Komplikationen im Sinne einer Serumkrankheit oder eines anaphylaktischen Schocks sind nicht vorgekommen, da der Impfstoff, das Tetanustoxoid, eiweißfrei ist.

Eine andere Möglichkeit der Tetanusprophylaxe bietet die Methode der gleichzeitig aktiven und passiven Impfung, der sogenannten Simultanimpfung bei ungeimpften Verletzten.

Man injiziert 1500 IE antitoxinhaltiges Serum und gleichzeitig 0,5 ccm Tetanustoxoid an verschiedenen Körperstellen.

Eckmann[22] weist auf die Möglichkeit hin, daß es zu einer Bindungskonkurrenz zwischen dem Toxin und dem durch Formolisierung entstandenen Toxoid kommen kann. Das Toxoidmolekül kann wahrscheinlich im Organismus die gleiche Gewebsbindung eingehen wie das Toxin. Folglich ist dem Toxin die Bindung an die Zellen des Zentralnervensystems verwehrt. Andererseits wird es kaum möglich sein, bereits gebundenes Toxin durch das Toxoid wieder frei zu machen.

Nach Mörl[58] und Scheerer[67] birgt die Methode der gleichzeitig aktiven und passiven Impfung die Gefahr in sich, daß durch eine gegenseitige Bindung von Toxoid und Antitoxin

1. der passive Schutz quantiativ und zeitlich herabgesetzt und
2. die Bildung der Antikörper durch das Antitoxin gehemmt wird.

Dadurch entsteht bei der Simultanimpfung ein von Schlegel[68] (zit. nach Mörl[58]) beobachtetes schutzfreies Intervall vom ungefähr 14. - 30. Tag.

Hübner[36] berichtet über Komplikationen bei der Simultanimpfung. In einem Fall trat ein Kreislaufkollaps mit Erbrechen auf, der sich auf Cortisontherapie schlagartig besserte, in einem anderen Fall kam es ebenfalls zu einer Kreislaufschwäche, hohem Fieber und Blasenbildung am ganzen Körper. Auf Behandlung mit Neben-Nieren-Präparaten erfolgte sofortige Besserung.

Mörl und Hübner halten die aktive Immunisierung für die einzig richtige

Prophylaxe. Nach Hübner würden die Kosten, die ein einziger Tetanusfall mit Exitus dem Staat verursacht, ausreichen, um 3500 Personen aktiv mit 0,5 ccm Tetanol zu impfen.

## 8. KAUSALE THERAPIE

### a) Wundexcision

Bei der chirurgischen Wundversorgung kommt es vor allem darauf an, daß alles Gewebe, dessen Blutversorgung nicht mehr gewährleistet ist, entfernt wird. Der Radikalität einer chirurgischen Wundversorgung sind jedoch Grenzen gesetzt. Amputationen sind durchaus vermeidbar.

Küster[46] zeigte in ihrer Dissertation, daß weder die Statistik noch Einzelbeobachtungen den Wert der operativen Wundversorgung erkennen lassen.

Die Wundversorgung sollte nach allgemeinen, chirurgischen Gesichtspunkten geschehen. Nach Möglichkeit sollte die Wunde dabei offen behandelt werden, um aerobe Verhältnisse zu schaffen.

### b) Serumtherapie

Eine BE nach Behring genannt, war diejenige Dosis, die genügte, die tödliche Toxinmenge für 2 500 000 Mäuse zu 16 g so zu neutralisieren, daß die Tiere noch 4 Tage lebten. In den USA wurde eine 80 mal kleinere Einheit verwendet, die mit U = Unit bezeichnet wurde. In Europa wurde dann die BE zugunsten einer um die Hälfte der Unit kleineren AE verlassen. Bis 1950 wurden somit in Europa die Antitoxinwerte in AE, in den USA in U angegeben. Dann einigte man sich auf internationaler Ebene, daß eine U = 2 AE sind, sie wird IE = internationale Einheit genannt und enthält 0,0003094 g des internationalen Standardpräparates (Eckmann[22]). Buzello[14] stellte 1929 folgenden Plan für die Serumbehandlung auf: Lokale Serumbehandlung der Wunde mit 12 500 AE s.c. oder i.m. in die Nähe der großen motorischen Nervenstämme injiziert. Bei großen Wundflächen sollte das Gebiet noch reichlich mit Trockenantitoxin bestreut werden. Gleichzeitig sollten noch je 12 500 AE i.v. und i.l. in Narkose gegeben werden. Bei schweren Fällen sollte diese Dosis in den ersten 3 Tagen wiederholt werden. Insgesamt gab Buzello noch 150 000

AE = 75000 IE. In den folgenden Jahren war die Dosierung von tetanusantitoxinhaltigem Serum sehr unterschiedlich. Für Eckmann[22] genügte eine einmalige, aber möglichst frühzeitige Serumdosis von ca. 20 000 IE um das eventuell noch frei zirkulierende Toxin zu binden. Imdahl und Gött[38] forderten hohe Anfangsdosen von mindestens 100 000 IE, auch bei Kindern. Schlegel[69] gibt bis 100 000 IE Schmidt[70] neben hohen Antitoxinmengen i.v., und i.m. noch etwa 2500 - 5000 IE intralumbal, besonders bei Verletzungen am Rumpf oder Gliedmaßen.

Nach dem Therapieplan von L. Christian und G. Schlag[16] werden 15000 bis 30 000 E lokal ins Wundgebiet, 15000 E i.l., 20 000 E i.m., 30 000 E i.a. abwechselnd in die rechte und linke A. carotis injiziert. Sie setzen diese Antitoxintherapie noch 3 - 4 Tage nach Aufhören der Krämpfe fort. Haid[30] verabreicht insgesamt 300 000 - 600 000 IE mit hohen Dosen beginnend, über 3 - 4 Tage verteilt.

Weisschedel[89] empfiehlt eine einmalige Antitoxindosis von 20 000 IE/kg Körpergewicht, die möglichst frühzeitig i.v. in Narkose gegeben werden sollte. Seiner Ansicht nach läßt sich das Toxin nur auf dem Weg von der Wunde zum Nervensystem neutralisieren. In vitro gelingt das mit verhältnismäßig geringen Antitoxinmengen. Ist das Toxin jedoch schon an das Nervengewebe gebunden, so läßt sich die Neutralisierung nur durch erhebliche Steigerung der TAT-Dosis erreichen. Auch das ist experimentell nicht mehr möglich, wenn bereits generalisierte Krämpfe aufgetreten sind. Folglich komme es darauf an, möglichst frühzeitig eine einmalige hohe TAT-Dosis = 20 000 IE/kg Körpergewicht in Narkose i.v. zu injizieren. Für einen Erwachsenen mit 70 kg braucht man 1,4 Mill. IE. Diese hohe TAT-Dosis kann nur mit einer sehr großen Serummenge übertragen werden. Die Verteilung über mehrere Tage hinaus und die i.m. Injektion hält Weisschedel für wertlos.

### c) Nebenwirkungen der Serumtherapie

Als Nebenwirkungen der Serumtherapie sind die sehr gefährlichen Überempfindlichkeitsreaktionen und besonders die Leber- und Nierenschädigungen bekannt geworden. Eine Erscheinung der Überempfindlichkeitsreaktion sofort nach der Seruminjektion ist der anaphylaktische Schock. Klinisch tritt er als Kreislaufschwäche, Hypotonie, Dyspnoe und akuter Kollaps auf, der sehr schnell zum Tode führt.

Die eigentliche Serumkrankheit setzt nach 8 - 9 Tagen ein, beginnt mit Kopfschmerzen, Urticaria, Mattigkeit, Fieber, Schüttelfrost, Knochen- und Gelenkschmerzen (Buzello[14]).

Nach E. Gohrbandt (zit. nach Hellpap[32]) soll der Serumschock nicht auftreten, wenn die Reinjektion in Narkose ausgeführt oder an einer Stelle gemacht wird, die vorher durch 1 % Novocain-Adrenalinlösung anaesthetisch gemacht wurde. Imdahl und Gött[38] sind der Ansicht, daß die Gefahren der Serumtherapie mit hohen Tetanus-Antitoxindosen nicht größer als bei sonstigen prophylaktischen Antitoxindosierungen sind. Nach ihrer Ansicht ist die primäre Allergie nicht von der Menge des verabreichten Antitoxins, sondern nur von der Qualität des beigefügten Eiweißes abhängig.

In Deutschland liegt die vom Staat zugelassene Grenze des EW-Gehaltes im Serum bei 12 % (Schmidt[70]), Sera des Auslandes enthalten bis zu 17 % EW und haben bereits sirupöse Konsistenz. Die Häufigkeit des Vorkommens der Serumkrankheit läßt sich nach Schmidt[70] durch die Verwendung von hochwertigen und gereinigten Seren vermeiden, da hierbei die Menge des artfremden Eiweißes, das dem Patienten zugeführt wird, geringer ist. Auch die Applikationsart wird bei Komplikationen der Serumtherapie eine nicht zu unterschätzende ursächliche Rolle spielen.

Bronisch[12], Segar[75] und Walter[86] warnen ausdrücklich vor der intralumbalen Seruminjektion, die zu schweren Komplikationen wie Polyneuritis und Meningitis führen kann. Eckmann[22] empfiehlt als Vorsichtsmaßnahme, das Serum in einer Kochsalzinfusion verdünnt i.v. zu verabreichen und gleichzeitig Calcium und Antihistamine zu injizieren. Calciuminjektionen scheinen sowieso angebracht, da schon Krinitzky[45] (zit. nach Buzello[14]) darauf hingewiesen hatte, daß große Mengen TAT den Calciumgehalt des Blutes bis zu einer ausgeprägten Hypocalcämie vermindern.

Maurath, Kirchner und Franke[53] berichten über einen Fall von mittelschwerem Tetanus. Dem Patienten wurden 1,25 Mill. TAT des 5000fachen Serums, insgesamt 250 ml Serum i.v. injiziert. Nach der Injektion treten keine allergischen Erscheinungen auf. Am 5. Tag verstarb der Patient jedoch an einem Versagen des linken Herzens mit Lungenödem. Die Obduktion ergab eine hochgradige Nephrose und trübe Schwellung der Leber. Die Autoren glauben, daß diese Schäden durch das dem TAT zur Konservierung beigefügte Phenol verursacht wurden. Dem Patienten wurden ja in kurzer Zeit 1,25 g Phenol i.v. zugeführt, das sind 20 mg/kg. Nach Eckmann[22] liegt die toxische Phenoldosis zwischen 1 - 4 g. Auch wir fanden in den Sektionsprotokollen der mit hohen TAT-Dosen behandelten Patienten der Tübinger Chirurg. Univ. Klinik eine Häufung von Leber- und Nierenschädigungen.

d) Blut und Plasmatransfusionen von aktiv immunisierten Spendern

Generell wurde als Folge der Tetanusinfektion das Auftreten einer toxischen Anämie beobachtet. Diese läßt sich mit täglichen Bluttransfusionen beseitigen.

Nimmt man dazu Blut von aktiv immunisierten Spendern, so erfüllt die Transfusion einen doppelten Zweck (Eckmann[22]). Durch Übertragung eines Liter Blutes werden dem Patienten etwa 5000 E Antitoxin übertragen. Der große Vorteil dieses Antitoxins liegt darin, daß der Empfänger gegen dieses Serum keine Antikörper bildet. Auch Stirnemann und Brönnimann[81] befürworten Blut- und Plasmatransfusionen. Sie glauben, daß im akuten Stadium der Krankheit der Verbrauch an Eiweißstoffen sowieso groß ist und diese ersetzt werden müssen. Dem $\gamma$-Globulin wird im allgemeinen die Funktion als Träger der Immunantikörper zugeschrieben. Es ist außerdem bewiesen worden, daß die Fähigkeit, Tetanusantitoxin zu bilden, die bei Patienten mit Agammaglobulinämie fehlt, durch passive Übertragung menschlichen $\gamma$-Globulins vermittelt werden kann (Eckmann[22]).

e) Periston-N

Bei der Suche nach einer kausalen Therapie zeigte Schubert[72], daß dem Periston-N wahrscheinlich eine künstliche Entgiftungsfunktion zukommt.

Periston-N enthält das synthetische Kolloid Kollidon, ein von Reppe synthetisiertes Polyvinylpyrrolidon. Bennhold und Schubert[9] entdeckten 1944, daß Periston in seinem Verhalten weitgehend dem Serumeiweiß ähnlich ist und genau wie dieses einen echten, embatischen Effekt gibt. Periston vermag Stoffe, die sonst an Albumine und Globuline gebunden werden oder auch frei bleiben, zu binden und nierengängig zu machen.

Diese beiden Eigenschaften Bindungsvermögen und Nierengängigkeit veranlaßten Schubert[73] zu der Fragestellung, ob es möglich sei, an und für sich nicht nierengängige Stoffe an das Kollidon zu binden und so auszuschleusen.

Schubert[72] stellte nun fest, daß Kollidon eindeutig Toxine zu binden vermag, unter anderem auch das Tetanustoxin.

Normalerweise wird dieses an das Globulin gebunden, bei sehr starker Toxinbelastung des Serums auch an die Albumine. Es wird dann zu den Nervenzellen transportiert, ohne vorher entgiftet zu werden. Experimentell ließ sich zeigen, daß die toxophore Gruppe des Tetanustoxins in irgendeiner Form blokkiert wird. Das Kollidon absorbiert also das Toxin und schleust es durch die Niere aus, Kolb[44] gelang es in zwei Fällen im Experiment, Toxin im Urin

nach Periston-N-Gaben nachzuweisen.

Periston-N wird erstmalig mit der ersten Seruminjektion verabreicht. Man gibt etwa 400 - 1000 ccm Periston-N i.v. auf Körpertemperatur erwärmt in den ersten Tagen (Ramalhao[65]). Über Komplikationen bei der Periston-N-Therapie ist in der Literatur noch nichts berichtet worden. Griesser[29], Schubert[72], Barth und Haring[7], Bichel und Dickhoff[10] berichten über einige erfolgreich mit Periston-N behandelte Fälle.

f) Die Liquorpumpe

Eine andere kausale Therapiemöglichkeit sehen Pape[61], Christian und Schlag[16] in der Anwendung der Liquorpumpe nach Speransky[78]. Speransky[79] (zit. nach Schmidt[70]) ging von folgender Auffassung, die auch experimentell von ihm begründet wurde, aus.

Seiner Ansicht nach bewegt sich ein ununterbrochener Flüssigkeitsstrom entlang den peripheren Nervenstämmen zum Liquorraum des Rückenmarks hin und her. Geschwindigkeit und Richtung hängen dabei von der Druckdifferenz ab (zit. nach Schmidt[70]).

Die Blut-Liquorschranke hindert nun die Abwehrstoffe des Blutes in die Hirnflüssigkeit überzutreten.

Nach Christian und Schlag[16] wird mit der intralumbalen Antitoxininjektion nur das im Liquor befindliche Tetanustoxin neutralisiert, jedoch nicht das schon an die Zellen des ZNS fixierte Toxin.

Um nun an die vergifteten Hirnzellen zu gelangen, bleibt dem Antitoxin nur der Weg über die Blut-Hirnschranke. Diese wird durch die perivaskuläre Grenzmembran der Hirnkapillaren dargestellt, die nach Sehrt[76] im Bereich der Hypophyse fehlt. Tatsächlich zeigt sich hier fast regelmäßig bei an Tetanus Verstorbenen ein ausgeprägtes Ödem.

Eine Möglichkeit diese hämato-encephalische Schranke zu durchbrechen, sieht Speransky[78] (zit. nach Christian und G. Schlag[16]) in der Liquorpumpe. Der Lumbalsack wird dabei solange ausgepumpt, bis der Liquor blutig wird. Durch die Kapillarschädigung kommt es nun zu einer erhöhten Permeabilität, so daß das gleichzeitig intraarteriell injizierte Antitoxin schnell zum Zentralnervensystem gebracht wird und das Toxin aus seiner Zellbindung an das ZNS lösen kann.

Eckmann[22] hält die Ergebnisse dieser Therapie nicht für überzeugend genug, um die Liquorpumpe weiterempfehlen zu können

## 9. DIE ALTE SYMPTOMATISCHE THERAPIE

Bei der Behandlung der schweren Tetanusfälle hat neben der kausalen Therapie die symptomatische Therapie eine ganz entscheidende Bedeutung gewonnen. Gelingt es ihr, die vielen im Verlauf der Krankheit auftretenden Komplikationsmöglichkeiten auszuschalten, so ist die Prognose für den Patienten schon um vieles günstiger geworden. Es soll jetzt erst kurz auf die Entwicklung der früheren symptomatischen Therapie eingegangen werden.

1914 wurde die $MgSO_4$-Therapie von Kocher[42] eingeführt, 1938 wurde die intralumbale Anwendung von Saegesser[66] sehr empfohlen. Er verwendete statt Wasser als Lösungsmittel eine 40 %ige Traubenzuckerlösung. Erwünscht war dabei die narkotisierende Allgemeinwirkung des $MgSO_4$, die zur Aufhebung der tetanischen Muskelstarre führt. Es wurde damals eine 25 %ige $MgSO_4$-Lösung i.m. oder eine 2,5 %ige Lösung i.v. verabreicht.

Schon Kocher erwähnte das Vorkommen von Blasenparesen mit Harnretentionen.

Gewöhnlich ließen die Krämpfe erst nach 16 g $MgSO_4$ als Einzeldosierung etwas nach. Bei einer Dosierung von 20 g verschwanden sie für 8 - 10 Stunden. Die Wirkung konnte durch Morphiuminjektionen (0,02 g s.c.) verlängert werden (Buzello[14]). Bei Gefahr der Überdosierung empfahl Buzello[14] die Mg-Wirkung mit Chlorcalcium, 5ccm in 5 %iger Lösung i.v. gegeben, aufzuheben.

Auch Buzello wies darauf hin, daß zu starke i.v. und vor allem intralumbale Injektionen von $MgSO_4$ zu einer Lähmung des Atemzentrums führen können. Im Laufe der Jahre mehrten sich dann die Stimmen gegen die $MgSO_4$-Therapie. Bronisch[12] äußerte starke Bedenken gegen die intralumbale Anwendung von $MgSO_4$, gelöst in einer 40 %igen Traubenzuckerlösung nach Saegesser mit gleichzeitiger i.l. Injektion von 10 000 E TAT. Es kam dabei zu schweren Schädigungen des Zentralnervensystems, Lähmungen der unteren Extremitäten, sowie Blasen- und Mastdarmstörungen.

Hopf[33] berichtet über eine komplette Querschnittslähmung der unteren Extremität. Lorenz sah in 4 Fällen schwere apnoische Zustände. Die sedative Wirkung des $MgSO_4$ konnte auch mit subkutanen Injektionen erreicht werden, war aber nicht so anhaltend, dafür aber viel ungefährlicher. Subkutane Karbolsäureinjektionen gehörten auch zur symptomatischen, sedativen Therapie. Sie setzten die allgemeine Refexerregbarkeit herab. Buzello[14] warnt aber vor längerem Gebrauch, da sie zu einer Nierenschädigung führen.

Bei rektaler Applikation von Chloralhydrat sind im allgemeinen keine schädigenden Nebenwirkungen bekannt geworden.

Die Schmerzbekämpfung erfolgte mit Morphium und Luminal (Kolb[44]).

Die Rectalnarkose mit Avertin wird heute kaum noch angewandt, da sie in schweren Fällen doch unzureichend und eher schädlich ist (Schütze[74]). Ebenso das Hedonal, das in seiner pharmakologischen Wirkung dem Avertin ähnlich ist und bei Überdosierung zu einer Atemlähmung führen kann. Zur allgemeinen sedativen Therapie haben sich Luminal, Megaphen und Atosil gut bewährt. Die Curareanwendung war wegen der Gefahr der Atemlähmung bei Überdosierung damals noch zu riskant.

## 10. DIE NEUE SYMPTOMATISCHE THERAPIE

Viele sind der Ansicht, daß der Wundstarrkrampf eine schicksalhafte Erkrankung ist, und daß es allein von der Widerstandskraft des Patienten abhängt, ob er die Erkrankung übersteht oder nicht. Wir haben gesehen, daß es eine wirklich kausale Therapie noch nicht gibt. Es hängt also alles davon ab, die Widerstandskraft des Patienten zu stärken und Komplikationen zu verhindern.

In der heute allgemein angewandten symptomatischen Therapie, - Dauercurarisierung, künstliche Atmung, vegetativer Blockade und Lagerungsdrainage, - sieht man die einzige Möglichkeit, den "circulus citiosus" (Gött[28]) von Krämpfen, Mangelbeatmung, Aspiration, Acidose, Fieber und schließlich letalen Ausgang zu unterbrechen. Schon bei dem ersten Auftreten von schweren Krampfanfällen sollte tracheotomiert werden. Denn zu Aspiration und Erstickung kann es jetzt jederzeit durch die Krämpfe der Schlund- bzw. Atemmuskulatur kommen (Weisschedel[88]). Die Krampfanfälle bewirken eine gesteigerte Muskelzellarbeit, damit einen erhöhten Sauerstoffverbrauch mit vermehrtem Glykogenabbau. Folglich kommt es zu einer pathologischen Milchsäureanreicherung, deren Abbau infolge Hypoxämie nicht möglich ist. Die daraus resultierende Gewebsacidose führt zu neuen Krämpfen (Christian und Schlag[16]).

Der Patient sollte also ständig beatmet werden, am besten im Pendel-System vom Typ Engström oder Lundi-Respirator. Dazu sind ständige Blutgasanalysen nötig. Die alveoläre $CO_2$-Konzentration sollte zwischen 5,2 und 5,8 % liegen. Devens und Schostok[20] empfehlen ein Gemisch von Sauerstoff und Lachgas im Verhältnis 2:1. Hyperventilation ist im allgemeinen besser. Der Beatmungsdruck ist jedoch abhängig von Größe und Elastizität des Thorax und der Lungen. Eine Pneumonie oder ein Lungenödem erfordern einen höheren Beatmungsdruck (Pflüger[64]). Zusätzlich sollte ein Handbeatmungssystem

vorhanden sein. Dieses sei in besonders gefährlichen Situationen wie Hyperthermie, Asthmaanfällen und allgemein toxischen Zuständen der maschinellen Beatmung überlegen.

Eine zusätzliche $CO_2$-Therapie zur Anregung der Atemtätigkeit erscheint Devens und Schostok[20] sehr gefährlich als Pneumonieprophylaxe, da ohnehin die durch den Tetanus vorhandene Hypoventilation und die lange Dauernarkose schon zu einer $CO_2$-Retinierung geführt haben. Eine Anregung des Atemzentrums kann auch mit Coramin und Lobelin erzielt werden.

Durch die Tracheotomie ist gleichzeitig eine intensive Bronchialtoilette möglich geworden. Die Unfähigkeit, Sekret abzuhusten, führt sehr oft zu Atelektasen. Pflüger[64] benützt zur Bronchialtoilette den Tussomat (künstlicher Husten). Anschließend werden der rechte und der linke Hauptbronchus mit einem Metraskatheter, der ein blindes Vorgehen erlaubt, sorgfältig abgesaugt.

Die Trachealkanüle wird im allgemeinen nach 2 - 3 Wochen entfernt. Ständige Röntgenkontrollen sind bei dieser Pneumonieprophylaxe nicht zu umgehen.

Schon 1811 empfahl Brodi Curare um die gefürchteten Krampfanfälle auszuschalten (zit. nach Gött[28]). 1906 erprobte Läwen[48] (zit. nach Killian[41]) erneut die Curaretherapie am Menschen.

Die Versuche von Sayres (1858), Vella, Massec, Chassaigne, Follin und Hoche (1894) waren aus Mangel an reiner Substanz und Material fehlgeschlagen.

Auch Buzello[14] wies auf die Möglichkeit der Krampfvermeidung durch Curare hin, warnte aber gleichzeitig davor, da zu schnell eine Lähmung des Atemzentrums auftritt. Heute ist man dieser Gefahr gewachsen. Mit einer der Krampfbereitschaft angepaßten Dauercurarisierung ist stets eine künstliche Beatmung verbunden.

Die Curarewirkung hält am tetanischen Muskel 4 - 5 Stunden an. Sie führt zu einer Lähmung der Augen-, Gesichts- und Nackenmuskulatur, dann greift sie auf die Muskulatur des Rumpfes und der Extremitäten über. Zuletzt kommt es zu einer Lähmung des Zwerchfells. Eine künstliche Beatmung ist die unbedingte Voraussetzung für diese Therapie. Man kann Curare i.v. oder i.m. applizieren. Giese[26] gab jeweils soviel Curare, bis das Augenlid heruntersank und die Krämpfe der Nacken-, Gesichts- und Rückenmuskulatur deutlich nachließen. Giese hält die i.m. Applikation von Curare für zweckmäßiger, da die verzögerte Resorption die Behandlung wesentlich erleichtert und ein i.v. Dauertropf von Curare über viele Tage hinweg technisch meist kaum durchführbar ist. Außerdem kann die Curaremenge bei i.m. Injektion genau der Krampfbereitschaft angepaßt werden.

Gött[28] gab Curaredosen von 6 - 9 mg i.v. in etwa halbstündigen Abstän-

den, bei sehr starken Krämpfen bis zu 15 mg i.v.

Hossli[34] gab a-Tubocurarinchlorid bis zu 10 g in 24 Stunden. Er stellte auch bei langer Anwendung klinisch keine Schädigung fest. Die Relaxation und künstliche Beatmung muß solange durchgeführt werden, bis die erhöhte Krampfbereitschaft aufgehört hat. Probeweises Absetzen der Relaxation kann sehr gefährlich sein, dabei kann es erneut zu Komplikationen kommen (Eckmann[22]). Um die Curarewirkung aufzuheben, gibt man mehrere Male Prostigmin. Zu Beginn der autonomen Atemregulation kann es öfters zu Muskelzuckungen kommen, die man von richtigen Tetanuskrämpfen unterscheiden muß, um den Patienten nicht wieder zu relaxieren (Eckmann[22]).

Als schädigende Nebenwirkungen des d-Tubocurarins wurden Darmparesen und vermehrter Speichelfluß (Stirnemann und Brönnimann[81]) beobachtet. Gött[28] sah eine beidseitige Abducenslähmung mit Doppelbildern, so daß der Patient abwechselnd ein Auge geschlossen halten mußte. Nach 4 Tagen bildete sich die Abducenslähmung zurück. Cuendet[19] beobachtete, daß es durch unvollständigen Lidschluß infolge der Augenmuskellähmung zu einem Lagophthalmus und dadurch zu einer typischen Kerato-Konjunktivitis kommen kann. Stirnemann und Roth[82] sahen es in zwei Fällen zu akuten Asthmaanfällen kommen. Sie glauben, daß zwischen Asthmaanfällen und der bekannten Histaminfreisetzung durch das Tubocurarin ein Zusammenhang besteht. Auch v. Brücke weist auf diese Histaminausschüttung hin. Es kann zu Bronchospasmen, Ödembildung in den Atemwegen, zu Schleim- und Tränensekretion kommen (Eichholtz[23]). v. Brücke glaubt, daß Curare außerdem an der ständigen Sekretion im Bronchialtrakt beteiligt ist, was eine weitere Komplikationsmöglichkeit darstellt.

Außer dem d-Tubocurarin wird heute das Succinyl-bis-cholinchlorid gerne verwendet. Beim Succinylcholin kommt es weniger zu Darmparesen, die Histaminfreisetzung fehlt. Die Wirkung ist äußerst kurzfristig, die Toxizität bei künstlicher Beatmung gering. Wegen des sehr schnellen Abbaus ist es für Infusionen gut geeignet.

Als Nebenwirkungen bei fast ausschließlicher Succinylcholin-Therapie beobachtete Forrester, wie Pflüger[64] mitteilt, eine retrograde Amnesie, wobei aber der Allgemeinzustand des Patienten zu Beginn der Erkrankung schon sehr schlecht war.

Stirnemann und Brönnimann[81] sahen nach hoher und langanhaltender Succinylcholinbehandlung das Bild einer Tetraplegie mit Oesophaguslähmung. Auch bei Succinylcholin kommt es zu vermehrtem Speichelfluß.

Weitere Muskelrelaxantien sind Toxiferin, Imbretil und Myanesin. Myanesin ist ein a-substituierter Glycerinäther, der von Berger und Bradley in England zur Behandlung des Tetanus eingeführt wurde (Ondarza und G. Wich-

mann[60]). In höherer Dosierung kann er jedoch zur Hämolyse führen. Seltener kommt es zu einer Urämie und Anurie. In einem Fall wurde ein Herzblock, sowie eine Nekrose des Vorderarmes nach zufälliger i.a.-Injektion beobachtet. Das Myocain, ein dem Myanesin verwandter Guajacol-Glycerinäther, wurde von Ginzel, Leupold und Weis[27] entwickelt.

Er ist als My 301 im Handel. Sein Hauptangriffspunkt liegt im Zentralnervensystem. Hennemann, Kaada und Mitarbeiter (zit. nach Ondarza und Wichmann[60]) berichten, daß My 301 in das System der Zwischenneurone eingreift und durch Parese der spinalen und bulbären Zentren die Erschlaffung der quergestreiften Muskulatur bewirkt. My 301 ist weniger giftig als das Myanesin und weist in vitro nur noch geringe hämolytische Wirkung auf, die klinisch nicht in Erscheinung tritt.

Ciocatto[17], Kohlfahl[43], Möllerfeld[57], Christian und G. Schlag[16] berichten über Erfolge in der Tetanusbehandlung mit My 301. Ciocatto[17] behandelte 19 prognostisch infauste Fälle mit My 301, 18 wurden im Verlauf von 7 - 11 Tagen vollständig geheilt. Von toxischen Nebenwirkungen wurde nichts berichtet. Gött[28] sah keine wesentliche Besserung bei Behandlung mit My 301.

### a) Die vegetative Blockade

In den letzten Jahren hat die vegetative Blockade in der Behandlung des Tetanus große Beachtung gefunden.

Beim Tetanus kommt es bekanntlich durch die gesteigerte Muskeltätigkeit zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch und Glykogenabbau. Die Folge ist eine pathologische Milchsäureanreicherung und allgemeine Gewebsacidose, die wiederum zu einer erneuten Krampfbereitschaft führt (Christian und Schlag[16]).

Das Ziel der vegetativen Blockade liegt nun in einer Hemmung aller zentralen vegetativen Reflexe, um so eine Grundumsatzerniedrigung zu erreichen (Christian und Schlag[16]).

Besonders die neurologischen Medikamente vom Typus der Phenothiazine haben sich dabei gut bewährt. Laurence, Berman, Scragg, Adams[47], Barr[6], Kelly und Laurence[40] (zit. nach Eckmann[22]) haben auf die sedative, temperatursenkende und krampflösende Eigenschaft des Chlorpromazins (Largactil, Megaphen) hingewiesen. Der Sauerstoffbedarf wird durch die Normalisierung peripherer Vasomotorenverhältnisse verringert und die Gewebsacidose aufgehoben.

Die vegetative Blockade kann durch verschiedene lytisch wirkende Medikamente, die noch mit Antihistaminkörpern kombiniert sind, wie Largactil, Megaphen, Phenergan, Atosil, Dolantin (Christian und Schlag[16]), Hydergin -

Sandosten, sowie zusätzlicher Sedativa wie Thiopental, Luminal, Seconal und Nembutal erreicht werden.

Chlorpromazin wird in Intervallen von 2 - 8 Stunden zu 25 oder 50 mg i.m. verabreicht, je nach dem Schweregrad des betreffenden Falles (S. Moeschlin[56]).

Die Temperatursenkung erfolgt bis zu 35 - 36°, durch zusätzliche Eisbeutel kann die vegetative Blockade noch vertieft werden. Haid[30] berichtet über Komplikationen der lytischen Medikamente. Bei längerer i.v. Applikation von Hydergin-Sandosten oder Largactil-Phenergan-Dolantin kam es schon nach relativ kurzer Zeit zu Thrombophlebitiden. Diese ließen sich bei i.m. Verabreichung vermeiden. Außerdem konnte Haid beobachten, daß es bei hoher Dosierung der lytischen Mittel zu deliranten Zuständen mit Muskelzuckungen im Gesicht, sowie allgemeiner Unruhe ähnlich dem Bild eines Parkinsonismus kam. Sobald man Phenergan oder Largactil absetzte und statt dessen Nembutal gab, legten sich diese Erscheinungen. Nembutal wurde in enorm hohen Dosen (8340 mg in einem Fall) ohne bleibende Leberschädigung vertragen. Die Parkinson-ähnlichen Symptome ließen sich außerdem noch mit Atropin beseitigen. Andere Nebenwirkungen des Chlorpromazins sind meist allergischer Natur wie z.B. Agranulocytose und Hautausschläge.

b) Antibiotische Therapie

Neben der künstlichen Beatmung, Curarisierung und vegetativer Blockade ist heute auch die antibiotische Therapie ein fester Bestandteil der modernen symptomatischen Therapie beim Tetanus geworden.

Penicillin ist in vitro gegen die Tetanusbazillen wirksam. Zumindest hemmt es nach Auffassung von Diaz-Rivera und Mitarbeiter (zit. nach Schmidt[70]) das Wachstum der Bazillen und dadurch die weitere Giftbildung.

Der klinische Erfolg der antibiotischen Therapie ist jedoch etwas enttäuschend, vielleicht, weil die Penicillintherapie meist erst eingesetzt wird, wenn es schon zu einer Toxinstreuung gekommen ist. Immerhin gibt man hohe Dosen von Penicillin, 2 - 3 Mill. E/24 Std. oder Aureomycin, Tetramycin, um die Gefahr infektiöser, besonders pulmonaler Komplikationen zu verringern.

Christian und Schlag[16] berichten über die Verabreichung von Tetracyn, einem Breitbandantibiotikum, das in vitro in einer Mindestkonzentration von 0,31γ auf den Kubikzentimeter Nährlösung nötig ist, um eine Wachstumshemmung der Bazillen herbeizuführen. Sie sahen keine toxischen Schädigungen. Sie verabreichten es zweimal zu 200 mg/die i.m. zusammen mit Vitamin-B-Komplex und Yoghurt. Kinder erhielten 5 - 10 mg/kg Körpergewicht/die.

c) Sonstige symptomatische Therapie

Zur weiteren symptomatischen Therapie gehört die Unterstützung des Kreislaufs in Form von Strophantin und Cedilanid. Der infolge der vegetativen Blockade drohenden Hypotonie kann man am sichersten durch Noradrenalin (Adrenor und Arterenol) begegnen (Christian und Schlag[16]).

Ständige EKG-Kontrollen erleichtern die Herzbehandlung. Auf alle Fälle müssen Blut- und Plasmatransfusionen durchgeführt werden, da im akuten Stadium der Eiweißbedarf stark erhöht ist (Stirnemann und Brönnimann[81]). Auf eine Hypokaliämie und Hypocalcämie, zu der es besonders leicht kommt, ist zu achten.

Ständige Kontrollen der Elektrolyte und der Alkalireserve sind deshalb nötig. Die Ernährung erfolgt während der akuten Phase der Krankheit fast nur auf parenteralem Weg durch Infusionen von abwechselnd Aminosol, Aminomel, Glukose, Laevosan (Haid[30]), Vitamin B, C, D in hoher Dosierung. Im Anfang sollten 2000, später bis zu 4000 Kalorien zugeführt werden, da der Grundumsatz gesteigert ist. In die Blase sollte ein Dauerkatheter eingelegt werden, um die Urinausscheidung zu kontrollieren. Beim Erwachsenen sollte die i.v.-Flüssigkeitszufuhr mehr als 3000 ml plus das durch Sekretion und Transpiration verlorene Volumen nicht übersteigen, da es sonst zu einer Überbelastung des Herzens kommt.

# II. TEIL

## 1. SCHILDERUNG DER 150 FÄLLE VON 1906 - 1955

An der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen wurde seit 1957 die von Weisschedel inaugurierte Tetanustherapie mit einer Dosis von 20 000 IE/kg Körpergewicht angewendet. Um zu einem Urteil über die Wirkung dieser Behandlungsform zu gelangen, sollen die Behandlungsergebnisse seit 1956 im einzelnen genauer untersucht werden.

Als Vergleich dienen die von Griesser[29] geschilderten 150 Fälle von 1906 - 1955.

Um statistische Vergleichsmöglichkeiten zu schaffen, wurden die Fälle nach Griesser[29] eingeteilt. Aus dem Schweregrad der einzelnen Symptome der Erkrankung und der Inkubationszeit ergaben sich die verschiedenen Gruppen, die hier noch einmal kurz dargestellt werden sollen.

S schwere Fälle: voll entwickeltes Krankheitsbild,
M mittelschwere Fälle: Trismus, Opisthotonus, gelegentliche, leichtere Krämpfe,
L leichte Fälle: nur Trismus und leichte Nackensteife,

I Inkubationszeit bis zu 8 Tagen,
II " bis zu 15 Tagen,
III " bis zu 29 Tagen,
IV Inkubationszeit oder Eintrittspforte sind unbekannt.

Aus Tabelle 1, nach Griesser[29], (schwarz: Todesfälle, schraffiert: Überlebende) ist die Einteilung der 150 S-Fälle ersichtlich. Die durchschnittliche Inkubationszeit der 72 S-Todesfälle (4 $S_{IV}$ Fälle können nicht berücksichtigt werden, da die Inkubationszeit unbekannt ist) betrug 8,81 Tage.

Die Prüfung mit dem t-Test zeigte, daß bei diesen 72 Todesfällen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %, die untere Vertrauensgrenze bei 7,36, die obere bei 10,26 Tagen liegt.

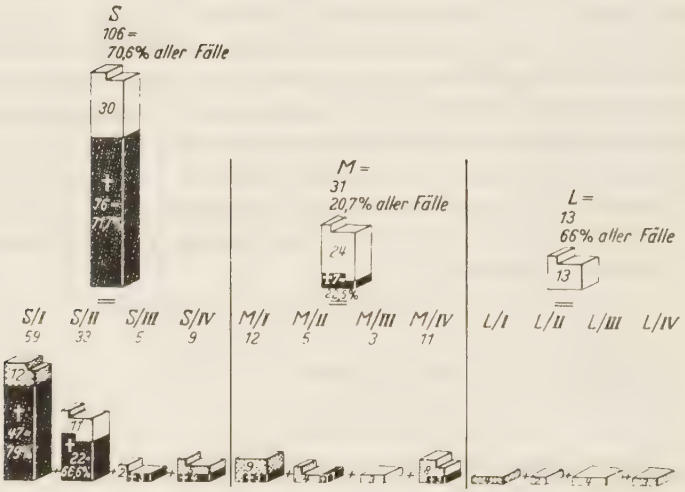


Tabelle 1: Einteilung der 150 Fälle bis 1955

Die Altersverteilung der 106 S-Todesfälle (Tab. 2 und 3) zeigt, daß an erster Stelle Kinder im Alter von 5 - 10 Jahren, an zweiter Stelle Erwachsene zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr, an dritter Stelle wieder Kinder bis zum 5. Lebensjahr und Erwachsene zwischen dem 30. und 35. Lebensjahr stehen.

Die Mortalität ist bis zum 20. Lebensjahr und wieder ab 40. - 75. Lebensjahr am größten.

| Alter | Anzahl | ♀ | ♂ | tot | leb. | D-IZ tot | D-IZ leb. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0- 5 | 10 | 4 | 6 | 9 | 1 | 9,4 | 4,0 |
| 6-10 | 14 | 1 | 13 | 9 | 5 | 6,8 | 7,6 |
| 11-15 | 6 | 1 | 5 | 4 | 2 | 9,5 | 17,0 |
| 16-20 | 6 | 1 | 5 | 5 | 1 | 7,2 | 7,0 |
| 21-25 | 11 | 3 | 8 | 5 | 6 | 9,0 | 9,0 |
| 26-30 | 6 | 1 | 5 | 4 | 2 | 9,0 | 9,5 |
| 31-35 | 10 | 4 | 6 | 5 | 5 | 6,1 | 12,0 |
| 36-40 | 4 | 1 | 3 | 3 | 1 | 10,0 | 15,0 |
| 41-45 | 8 | 4 | 4 | 5 | 3 | 8,0 | 20,6 |
| 46-50 | 7 | 1 | 6 | 6 | 1 | 8,5 | 10,0 |
| 51-55 | 7 | 4 | 3 | 6 | 1 | 8,6 | 15,0 |
| 56-60 | 8 | 1 | 7 | 8 | | 15,4 | |
| 61-65 | 5 | | 5 | 4 | 1 | 6,7 | ? |
| 66-70 | 3 | | 3 | 2 | 1 | 6,5 | 9,0 |
| 71-75 | 1 | | 1 | 1 | | 7,0 | |

Tabelle 2: Altersversorgung der 106 S-Fälle 1906 - 1955

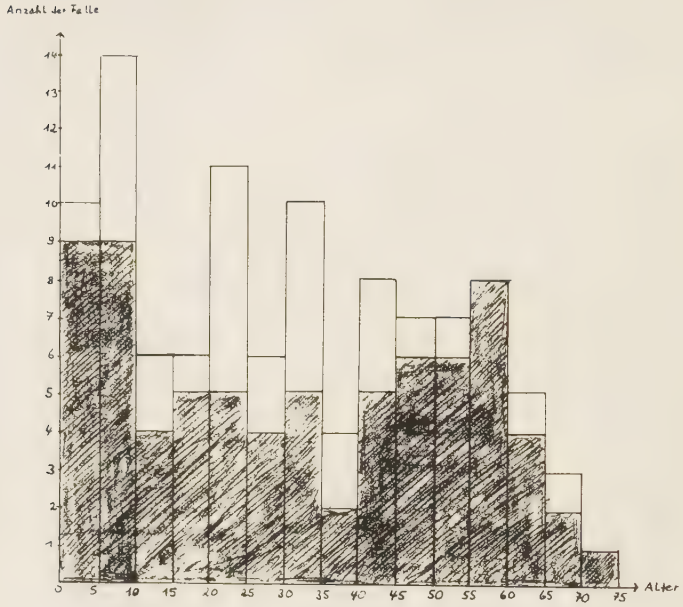


Tabelle 3: Altersversorgung der 106 S-Fälle

## 1. SCHILDERUNG DER 38 TETANUSFÄLLE SEIT 1956

In der Tübinger Chirurgischen Universitätsklinik wurden in den Jahren 1956 - 1961 38 weitere Tetanusfälle behandelt.

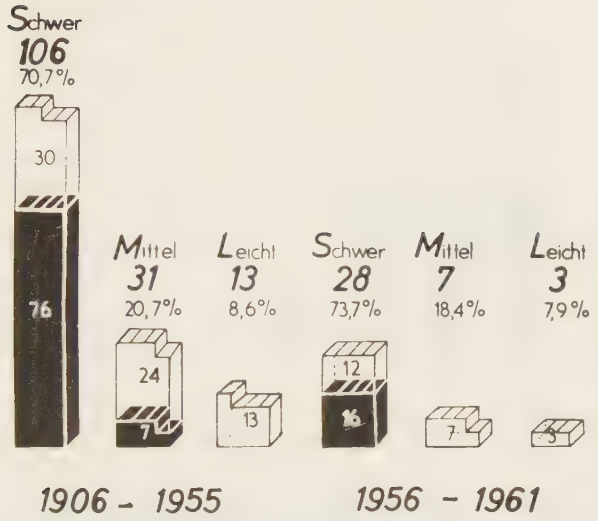


Tabelle 4: Diese Tabelle zeigt die Einteilung in die einzelnen Schweregrade von 1906 - 1955 und von 1956 - 1961 (nach Griesser[29])

Bei den insgesamt 38 Patienten seit 1956 handelte es sich um 16 Männer, 14 Frauen, 6 männliche und 2 weibliche Kinder. Insgesamt starben 16 Patienten, davon 6 Männer, 8 Frauen und 2 Jungen im Alter von 1 und 8 Jahren.

Nach der Einteilung von Griesser handelt es sich bei den 28 schweren Fällen um 13 $S_I$-Fälle, 8 $S_{II}$-, 6 $S_{III}$- und I $S_{IV}$-Fall.

Die 7 mittelschweren und drei leichten Fälle lassen sich in 4 $M_{II}$, 3 $M_{III}$, 2 $L_{II}$-Fälle und einen $L_{III}$-Fall aufgliedern. Von diesen Gruppen starb kein Patient (Tab. 5).

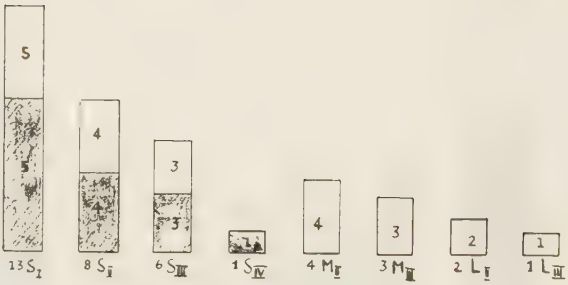


Tabelle 5: Einteilung der einzelnen Schweregrade von 38 Fällen (1956 - 1961)

Wie man auch aus Tabelle 5 ersieht, betraf die Sterblichkeit nur die Gruppe der schweren Fälle.

Von den 28 S-Patienten starben 16, einer davon allerdings nicht an der Krankheit selbst, sondern einen Tag vor der Entlassung an einer Arrosionsblutung aus einem Gefäß der Tracheotomiewunde.

Auch bei diesen 38 Patienten ließ sich der schon bekannte Zusammenhang zwischen Inkubationszeit und Prognose feststellen (Griesser[29], Weisschedel[88]).

Von den 13 $S_I$-Fällen starben 8 Patienten, davon 7 innerhalb der ersten 6 Tage, der 8. Patient starb am 31. Tag an einer Arrosionsblutung.

Von den 8 $S_{II}$-Fällen starben 3 Patienten innerhalb der ersten 5 Tage, der 4. Patient starb am 9. Tag. Bei der $S_{III}$-Gruppe kam es zu 3 Todesfällen. Zwei Patienten zeigten eine längere Überlebensdauer bis zum 11. und 14. Tag. Einer kam allerdings schon am 1. Tag infolge eines Serumschocks ad exitum. Ein $S_{IV}$-Fall mit unbekannter Inkubationszeit starb nach 9 Tagen.

Die durchschnittliche Inkubationszeit der anderen 15 verstorbenen Patienten betrug nach Prüfung mit dem t-Test 10, 13 Tage, die der überlebenden 12 S-Fälle 12, 58 Tage. Der wahre Mittelwert liegt bei den Verstorbenen zwischen

7,27 und 12,92 Tagen, bei den Überlebenden zwischen 4,44 und 17,71 Tagen.

Von den mittelschweren und leichten Fällen läßt sich aus der Inkubationszeit nicht auf die Prognose schließen, da wir nur $M_{II}$-, $M_{III}$-, $L_{II}$- und $L_{III}$-Fälle (= 10 Patienten) hatten, die alle die Erkrankung überstanden.

| Alter | Anzahl | ♀ | ♂ | tot | leb. | D-IZ tot | D-IZ leb. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0- 5 | 1 | - | 1 | 1 | | 14,0 | |
| 6-10 | 4 | | 4 | 1 | 3 | 8,0 | 9,6 |
| 11-15 | 3 | 1 | 2 | | 3 | | 17,6 |
| 16-20 | 2 | | 2 | 2 | | 7,0 | |
| 21-25 | 3 | 3 | | 2 | 1 | 8,0 | 28,0 |
| 26-30 | 2 | 1 | 1 | 2 | | 21,0 | |
| 31-35 | 2 | 1 | 1 | 2 | | 10,5 | |
| 36-40 | | | | | | | |
| 41-45 | 1 | 1 | | | 1 | | 8,0 |
| 46-50 | 1 | 1 | | 1 | | 8,0 | |
| 51-55 | 3 | 1 | 2 | 1 | 2 | 17,0 | 18,5 |
| 56-60 | 1 | 1 | | 1 | | 10,0 | |
| 61-65 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 8,0 | 8,0 |
| 66-70 | 2 | | 2 | 1 | 1 | 7,0 | 8,0 |
| 76-80 | 1 | 1 | | 1 | | 8,0 | |

Tabelle 6: Altersverteilung der S-Fälle von 1956 - 1961

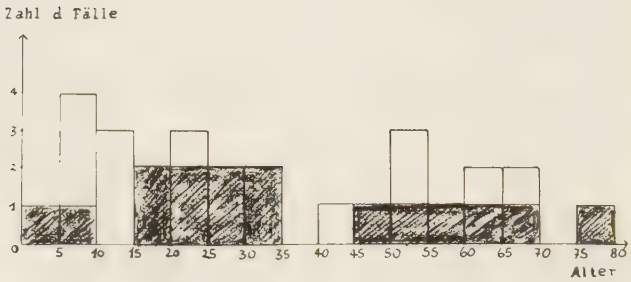


Tabelle 7: Graphische Darstellung der Altersverteilung von 1956 - 1961

Die Altersgruppe von 5 - 10 Jahren scheint am meisten betroffen, wie es aus Tabelle 6 und 7 ersichtlich ist. An zweiter Stelle liegt dann die Zeitspanne zwischen dem 10. und 15., 20. und 25., 50. und 55. Lebensjahr. Die Mortalität war allerdings in der Zeitspanne vom 5. bis zum 15. Lebensjahr am kleinsten.

Allerdings ist das Zahlenmaterial von 28 Fällen zu klein, um wirklich eine statistisch zu sichernde Aussage über eine Häufung von Tetanuserkrankungen in einer bestimmten Altersgruppe machen zu können.

Tabelle 8 und 9 zeigen, daß die Mortalität in allen Altersgruppen stets 50 % und mehr, bis auf das 10. bis 15. Lebensjahr betrug. Am wenigsten wurde die Altersgruppe zwischen 35. bis 40. und 70. - 80. Lebensjahr von der Erkrankung betroffen.

| Alter | Anzahl | ♀ | ♂ | tot | leb. | D-IZ tot | D-IZ leb. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0- 5 | 11 | 4 | 7 | 10 | 1 | 11,7 | 4,0 |
| 6-10 | 18 | 1 | 17 | 10 | 8 | 7,4 | 8,6 |
| 11-15 | 9 | 2 | 7 | 4 | 5 | 9,2 | 17,3 |
| 16-20 | 8 | 1 | 7 | 7 | 1 | 7,1 | 7,0 |
| 21-25 | 14 | 6 | 8 | 7 | 7 | 8,5 | 18,0 |
| 26-30 | 8 | 2 | 6 | 6 | 2 | 15,0 | 9,5 |
| 31-35 | 12 | 5 | 7 | 7 | 5 | 8,3 | 12,0 |
| 36-40 | 4 | 1 | 3 | 2 | 2 | 10,0 | 15,0 |
| 41-45 | 9 | 5 | 4 | 5 | 4 | 8,0 | 14,3 |
| 46-50 | 8 | 2 | 6 | 7 | 1 | 8,2 | 10,0 |
| 51-55 | 10 | 5 | 5 | 7 | 3 | 12,9 | 16,7 |
| 56-60 | 9 | 2 | 7 | 9 | | 12,7 | |
| 61-65 | 7 | 1 | 6 | 5 | 2 | 7,3 | 8,0 |
| 66-70 | 5 | | 5 | 3 | 2 | 6,7 | 8,5 |
| 71-75 | 1 | | 1 | 1 | | 7,0 | |
| 76-80 | 1 | 1 | | 1 | | 8,0 | |

Tabelle 8: Altersverteilung der gesamten S-Fälle von 1906 - 1961

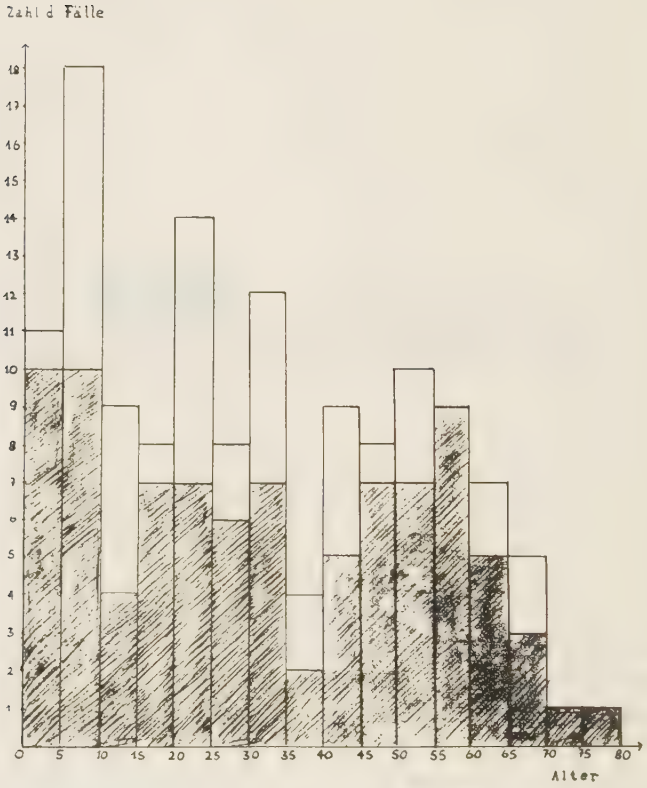


Tabelle 9: Graphische Darstellung der Altersverteilung aller S-Fälle von 1906 - 1961

## 3. BEHANDLUNGSDAUER - KRANKHEITSDAUER

Im Grunde scheint es überflüssig zu sein, die Behandlungs- und Krankheitsdauer (d.h. Inkubationszeit und Behandlungsdauer zusammen) der Verstorbenen zu berechnen, da es neben der Sterblichkeit kaum noch anderer Kriterien zur Beurteilung eines fraglichen Heilungserfolges bedarf (Martini[52]).

Trotzdem kann die Dauer der Krankheit nach Martini von ärztlichem Interesse sein, wenn für die Herabsetzung der Letalität zwar manches spricht, dies sich aber statistisch nicht sichern läßt. Um nun zu beurteilen, ob sich die Behandlungs- und Krankheitsdauer beim Tetanus im Laufe der Jahre verändert hat, berechneten wir den Durchschnitt, die Varianz und die Standardabweichung und schließlich das Vertrauensintervall für den unbekannten Mittelwert $\mu$ aller gestorbenen S-Fälle seit 1906.

Die Durchführung der Rechnung erfolgt nach folgenden Gesichtspunkten:

Man interessiert sich für die Mittelwerte verschiedener mit der Krankheitsgeschichte zusammenhängender Zahlen, wie der Inkubationszeit, der Behandlungsdauer und der Änderung der Mittelwerte in Abhängigkeit von der Behandlungsmethode.

Da uns nur eine bestimmte geringe Anzahl von Kranken zur Verfügung steht und man daher den genauen Mittelwert nicht berechnen kann, muß man sich im Stichprobenverfahren mit einem angenäherten Mittelwert nach der Methode von Student begnügen. Der Vorgang ist der folgende:

Gegeben sei aus der Gesamtheit aller eine Stichprobe von n-Kranken, die gesuchte Größe z.B. Behandlungsdauer heiße x. Sie habe im ersten Krankheitsfall den Wert $x_1$ usf. (d.h. Herr i wäre $x_i$ Tage behandelt worden).

Dann ist $\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$ der Mittelwert der Stichprobe.

Er wird um so genauer mit dem wahren Mittelwert $\mu$ übereinstimmen, je weniger die Stichprobe streut, d.h. je näher die $x_i$ zusammenfallen und je grösser die Stichprobe ist.

Als Maß für die Streuung der Stichprobe kann man die

Varianz $s^2 = \frac{\sum (x_i)^2 - \frac{1}{n}(\sum x_i)^2}{n - 1}$

oder deren Wurzel $s = \sqrt{\frac{\sum x_i^2 - \frac{1}{n}(\sum x_i)^2}{n - 1}}$ die sogenannte

Standardabweichung benutzen.

Da bei der jeweils kleinen Zahl von Fällen eine Normalverteilung nicht angenommen werden kann, bedient man sich des t-Testes nach Student, für den von Heite ein Rechenblatt angegeben worden ist. Mit Hilfe von x, n, und s bekommt man folgende Abschätzung vom wahren Mittelwert $\mu$ im Vertrauensbereich

$$x - t \cdot \sqrt{\frac{s^2}{n}} \leq \mu \leq x + t \sqrt{\frac{s^2}{n}}$$

wobei t von n - 1 (-Zahl der Freiheitsgrade) und der verlangten Sicherheit, hier 95 % abhängt. Der t-Wert ist aus der T-Tabelle nach "Student" zu entnehmen.

Die Formel besagt in folgenden Worten:

Der wahre Mittelwert $\mu$ liegt mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zwischen den sich aus der Formel ergebenden Werten.

76 Fälle von 1906 - 1955

| | Behandlungsdauer | | | | Krankheitsdauer | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $S_I$ | $S_{II}$ | $S_{III}$ | $S_{IV}$ | $S_I$ | $S_{II}$ | $S_{III}$ |
| Zahl d. Fälle | 47 | 22 | 3 | 4 | 47 | 22 | 3 |
| Durchschnitt $\bar{x}$ | 3,14 | 4,9 | 8,0 | 3,5 | 9,4 | 13,69 | 39 |
| Varianz $s^2$ | 3,69 | 2,08 | 91 | 3,66 | 6,93 | 24,25 | 673 |
| Standardabweichung s | ± 1,92 | ± 4,56 | ± 9,53 | ± 1,91 | ± 2,63 | ± 4,92 | ± 25,94 |
| t-Wert für n-1 bei p=0,5 | 2,013 = 46 | 2,08 = 21 | 4,30 = 2 | 3,18 = 3 | 2,01 = 46 | 2,08 = 21 | 4,30 = 2 |
| untere Vertrauensgrenze | 1,36 | 2,87 | 0 | 0,46 | 8,63 | 11,51 | 0 |
| obere Vertrauensgrenze | 4,92 | 6,94 | 31,7 | 6,54 | 10,17 | 15,87 | 103,45 |

Tabelle 10: Durchschnittswerte der Behandlungs- und Krankheitsdauer von insgesamt 76 S-Todesfällen der Jahre 1906 - 1955

Aus der $S_{III}$ und der $S_{IV}$ läßt sich infolge der Streuung der einzelnen Werte und deren geringer Zahl kein Schlußurteil ziehen. Das Gleiche gilt für die Gruppe $S_{III}$ bei Berechnung der Krankheitsdauer.

Die Krankheitsdauer der $S_{IV}$-Gruppe läßt sich nicht ermitteln, da die Inkubationszeit hier unbekannt ist (Tab. 10).

15 S-Fälle von 1956 - 1961

| | Behandlungsdauer | | | Krankheitsdauer | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $S_I$ | $S_{II}$ | $S_{III}$ | $S_I$ | $S_{II}$ | $S_{III}$ |
| Zahl d. Fälle | 8 | 4 | 3 | 8 | 4 | 3 |
| Durchschnitt $\bar{x}$ | 7,87 | 5 | 8,66 | 14,37 | 16,25 | 27,0 |
| Varianz $s^2$ | 89,84 | 8,66 | 46,83 | 60,26 | 6,91 | 73,0 |
| Standardabweichung s | ± 9,47 | ± 2,94 | ± 6,84 | ± 7,76 | ± 2,62 | ± 8,54 |
| t-Wert für n-1 bei p=0,5 | 2,365 = 7 | 3,182 = 3 | 4,303 = 2 | 2,365 = 7 | 3,182 = 3 | 4,303 = 2 |
| untere Vertrauensgrenze | 0 | 0,32 | 0 | 7,88 | 15,83 | 5,78 |
| obere Vertrauensgrenze | 15,79 | 9,68 | 25,66 | 20,86 | 16,67 | 48,22 |

Tabelle 11: Durchschnittswerte der Behandlungs- und Krankheitsdauer von 15 S-Fällen von 1956 - 1961

Die Prüfung eines $S_{IV}$-Falles erübrigte sich, die Behandlungsdauer erstreckte sich hier auf 9 Tage. Über die Behandlungs- und Krankheitsdauer in der $S_{III}$-Gruppe läßt sich keine Aussage machen, da hier wiederum die Zahl der Fälle zu klein und die Streuung der einzelnen Werte zu groß ist (Tab. 11).

Vergleicht man Tabelle 10 und 11, so ergibt sich, daß die durchschnittliche Behandlungsdauer und Krankheitsdauer bei allen drei S-Gruppen seit 1956 länger geworden ist.

| | Behandlungsdauer | | Krankheitsdauer | |
|---|---|---|---|---|
| | 1906 - 1955 | 1956 - 1961 | 1906 - 1955 | 1956 - 1961 |
| $S_I$ | $\bar{x}$ = 3,14<br>von 1,35-4,92 | $\bar{x}$ = 7,87<br>0-15,79 | $\bar{x}$ = 9,4<br>8,63-10,17 | $\bar{x}$ = 14,37<br>7,88-20,86 |
| $S_{II}$ | $\bar{x}$ = 4,90<br>2,87-6,94 | $\bar{x}$ = 5<br>0,32-9,68 | $\bar{x}$ = 13,69<br>11,51-15,87 | $\bar{x}$ = 16,25<br>15,83-16,67 |
| $S_{III}$ | $\bar{x}$ = 8,0<br>0-31,7 | $\bar{x}$ = 8,66<br>0-25,66 | $\bar{x}$ = 39<br>0-103,45 | $\bar{x}$ = 27<br>5,78-48,22 |
| $S_{IV}$ | $\bar{x}$ = 3,5<br>0,46-6,54 | - | - | - |

Tabelle 12: zeigt die direkte Gegenüberstellung der errechneten Durchschnittswerte der einzelnen S-Gruppen mit Angabe der oberen und unteren Vertrauensgrenzen, zwischen denen sich der wahre Mittelwert $\mu$ befindet.

| | Behandlungsdauer | | Krankheitsdauer | |
|---|---|---|---|---|
| | 1906 - 1955 | 1956 - 1961 | 1906 - 1955 | 1956 - 1961 |
| Zahl d. Fälle | 76 | 16 | 76 | 16 |
| Durchschnitt $\bar{x}$ | 3,86 | 7,37 | 12,22 | 16,87 |
| Varianz $s^2$ | 12,00 | 52,05 | 71,45 | 67,31 |
| Standardabweichung s | ± 3,46 | ± 7,21 | ± 8,45 | ± 8,20 |
| t-Wert für n-1 | 1,992 = 75 | 2,131 = 15 | 1,992 = 75 | 2,131 = 15 |
| untere Vertrauensgrenze | 3,07 | 3,53 | 10,29 | 12,50 |
| obere Vertrauensgrenze | 4,65 | 11,21 | 14,15 | 21,24 |

Tabelle 13: zeigt eine Gegenüberstellung der Behandlungs- und Krankheitsdauer aller S-Todesfälle der Jahre 1906-1955 und 1956-1961

Zusammenfassend läßt sich auf Grund der Prüfung mit dem t-Test sagen, daß die Dauer der Behandlung und der Krankheit insgesamt sich in den Jahren nach 1956 mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % verlängert hat.

## 4. UNTERSUCHUNGEN AUF DIE WEISSCHEDELSCHE TAT-FORDERUNG

Weisschedel[88] fordert, daß dem Patienten die gesamte Dosis von 20 000 IE TAT/kg auf einmal i.v. in Narkose injiziert werden sollen. Eine Verteilung der Dosis auf mehrere Tage soll einen wesentlich schwächeren therapeutischen Effekt ergeben.

Von den 28 S-Fällen von 1956 - 1961 in der Tübinger Chir. Univ. Klinik wurden 24 Fälle mit TAT-Dosen von 20 000 IE/kg behandelt.

Zur Sicherung eines statistisch signifikanten Wesensunterschiedes wurde eine Prüfung des Zahlenmateriales im Vierfeldertest mit Hilfe der $x^2$-Verteilung vorgenommen, für die ein Rechenblatt von H.J. Heite vorliegt. Die Werte für $x^2$ wurden den üblichen Tabellen entnommen. Die Ergebnisse wurden mit der Methode von Pearson (Martini[52]) und Yates überprüft.

Pearson:
$$x^2 = \frac{(ad-bc)^2 \cdot n}{(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)}$$

Yates:
$$x^2 = \frac{(|ad-bc| - \frac{n}{2})^2 \cdot n}{(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)}$$

Berechnung des Wesensunterschiedes der TAT-Dosis bei n (28) S-Fällen der Jahre 1956 - 1961

Gruppe A: a + b = 4 Fälle mit einer TAT-Dosierung unter 20 000 IE/kg
Gruppe B: c + d = 24 Fälle mit einer TAT-Dosierung über 20 000 IE/kg.

(a und c = geheilt, b und d = tot)

Als Nullhypothese wird angenommen, daß zwischen der hohen und niedrigen TAT-Dosierung kein Wesensunterschied besteht.

28 S-Fälle von 1956 - 1961

| | geheilt | tot | Σ |
|---|---|---|---|
| A unter 20 000 IE | a 2 | b 2 | a+b 4 |
| B über 20 000 IE | c 10 | d 14 | c+d 24 |
| | a+c 12 | b+d 16 | N 28 |

Errechnetes $x^2 = 0,019$ IW über 20 %

Unter Berücksichtigung eines Freiheitsgrades ergibt dieser berechnete $x^2$ Wert eine Irrtumswahrscheinlichkeit (IW) von über 20 %. Bei einer so hohen Irrtumswahrscheinlichkeit kann die Nullhypothese, d.h. daß kein Wesensunterschied zwischen der TAT-Dosis unter 20 000 und über 20 000 IE/kg besteht, nicht verworfen werden.

Auch nach den Berechnungsmethoden von Pearson ($x^2 = 0,972$) und Yates ($x^2 = 0,546$) mit je einer Irrtumswahrscheinlichkeit von über 20 % ließ sich kein Wesensunterschied der mit hoher TAT-Dosierung behandelten Patienten aufzeigen.

Da das Zahlenmaterial von 28 Fällen und das Verhältnis von 4 (niedrig dosiert) : 24 (hoch dosiert) zu klein erschien, und sich dadurch wahrscheinlich kein signifikanter Wesensunterschied sichern ließ, wurden die 106 S-Fälle der Jahre 1906 - 1955 zum Vergleich herangezogen.

134 S-Fälle der Jahre 1906 - 1961:

Gruppe A: 106 Fälle (1906 - 1955) } mit einer TAT-Dosierung unter
4 Fälle (1956 - 1961) } 20 000 IE/kg
Gruppe B: 24 Fälle (1956 - 1961) TAT-Dosierung über 20 000 IE/kg

Nullhypothese: es besteht kein Wirkungsunterschied.

134 S-Fälle von 1906 - 1961

| | geheilt | tot | Σ |
|---|---|---|---|
| A | 32 | 78 | 110 |
| B | 10 | 14 | 24 |
| | 42 | 92 | 134 |

Errechnetes $x^2 = 1,44$ IW über 20 %

Auch nach der Berechnung von Pearson ($x^2 = 1,44$) und Yates ($x^2 = 0,103$) lag die Irrtumswahrscheinlichkeit über 20 %. Es zeigt sich damit, daß eine Therapie mit 20 000 IE/kg TAT gegenüber einer mit unter 20 000 IE/kg keinen statistisch zu sichernden Wesensunterschied aufweist.

In diesem Zusammenhang wurde noch die Behandlungs- und Krankheitsdauer aller gestorbenen S-Fälle von 1956 - 1961, die mit hohen TAT-Dosen, entsprechend der Forderung Weisschedels, behandelt wurden, untersucht und mit den Fällen, die eine niedrige TAT-Dosierung bekommen hatten, verglichen.

Berechnung der Behandlungs- und Krankheitsdauer von 16 S-Todesfällen (1956 - 1961)

| | B-D | | K-D | |
|---|---|---|---|---|
| | über 20 000 IE/kg | unter 20 000 | über 20 000 | unter 20 000 |
| Durchschnitt $\bar{x}$ | 7,71 | 5 | 17,5 | 12,5 |
| Varianz $s^2$ | 58,45 | 8 | 73,88 | 5,5 |
| Standardabweichung s | ± 7,64 | ± 2,829 | ± 8,59 | ± 2,34 |
| t-Wert für n-1 | 2,16 n-1=13 | 12,706 n-1=1 | 2,16 n-1=13 | 12,706 n-1=1 |
| untere Vertrauensgrenze | 3,30 | 0 | 12,54 | 8,57 |
| obere Vertrauensgrenze | 12,11 | 30,41 | 22,45 | 33,57 |

Tabelle 14: Die Behandlungsdauer ist bei hoher TAT-Dosierung mit 7,71 Tagen im Durchschnitt länger als bei niedriger Dosierung (5 Tge). Der wahre Mittelwert $\mu$ der Behandlungsdauer liegt zwischen 3,3 und 12,11 Tagen bei einer TAT-dosierung von über 20 000 IE/kg, bei niedriger Dosierung liegt$\mu$ zwischen 0 und 30,41 Tagen. Die Streuung ist in diesem Fall zu groß, um irgendwelche Rückschlüsse aus der Behandlungsdauer ziehen zu können. Die Krankheitsdauer zeigt einen Durchschnittswert von 17,5 Tagen gegenüber 12,5 Tagen bei niedriger Dosierung. Der wahre Mittelwert $\mu$ befindet sich zwischen 12,5 und 22,45 Tagen, bei niedriger Dosierung zwischen 8,6 und 33,6 Tagen.

Behandlungs- und Krankheitsdauer zeigen damit eine gewisse Verlängerung bei der hohen gegenüber der niedrigen TAT-Dosierung.

## 5. UNTERSUCHUNGEN ZUR FESTSTELLUNG EINES SCHWELLENWERTES

Griesser[29] untersuchte 1956 die schweren Fälle für sich allein und stellte dabei fest, daß die Letalitätsquote bei weniger als 50 000 IE und bis zu 150 000 IE mit 81,6 % und 84,8 % etwa gleich hoch ist, während sie bei den mit mehr als 150 000 IE behandelten Fällen auf etwa 47,8 % absinkt. Dieser Wesensunterschied ließ sich auch statistisch durch Prüfung mit dem Vierfeldertest sichern.

94 Fälle (1906 - 1955):

Gruppe A: 71 Fälle, TAT-Dosierung bis zu 150 000 IE (= 2000 IE/kg)
Gruppe B: 23 Fälle, TAT-Dosierung über 150 000 IE (über 2000 IE/kg)

Nullhypothese: es besteht kein Wirkungsunterschied

| | geheilt | tot | $\Sigma$ |
|---|---|---|---|
| A | 12 | 59 | 71 |
| B | 12 | 11 | 23 |
| | 24 | 70 | 94 |

Errechnetes $x^2 = 11,24$ IW liegt unter 0,1 %

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 0,1 % kann hier die Nullhypothese verworfen werden. Die Überprüfung nach Yates zeigt ebenfalls eine IW unter 0,1 %.

Nun die anderen 28 S-Fälle von 1956 - 1961:
Von diesen wurde nur ein Kranker, ein 15jähriger Junge mit einer TAT-Dosierung unter 2000 IE/kg behandelt, da er sofort ein Serumexanthem bekam. Es handelte sich um einen $S_{II}$-Fall. Der Junge überstand die Erkrankung. Die übrigen 27 S-Fälle bekamen alle über 2000 IE/kg, meist sogar 20 000 IE/kg TAT.

Wir berechneten dann den Wesensunterschied bei allen S-Fällen von 1906 - 1961.

122 S-Fälle:

Gruppe A: 72 Fälle, TAT-Dosierung bis zu 150 000 IE ( = 2000 IE/kg)
Gruppe B: 50 Fälle, TAT-Dosierung über 150 000 IE (über 2000 IE/kg)

Nullhypothese: es besteht kein Wesensunterschied.

122 Fälle von 1906 - 1961

| | geheilt | tot | $\Sigma$ |
|---|---|---|---|
| A | 13 | 59 | 72 |
| B | 23 | 27 | 50 |
| | 36 | 86 | 122 |

Errechnetes $x = 9,75$

Der tabulierte Wert für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 % beträgt 10,82, für eine IW von 1 % 6,63 bei einem Freiheitsgrad.

In diesem Fall liegt die IW unter 1 %. Die Nullhypothese kann damit verworfen werden, d.h. es besteht ein Wesensunterschied. Dies läßt sich durch Berechnung nach der Methode von Yates ($x^2 = 7,15$) und Pearson ($x^2 = 10,54$) bestätigen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß zwischen TAT-Dosen von mehr als 2000 bis 3000 IE/kg gegenüber denen von 20 000 IE/kg kein Wesensunterschied vorhanden ist. Dies ist statistisch gesichert. Griesser[29] nimmt an, daß der

Schwellenwert, der eine Serumtherapie sinnvoll erscheinen läßt bei 2000 bis 3500 IE/kg liegt.

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % bestätigt diese Vermutung. Dies bedeutet, daß eine höhere TAT-Dosierung bis zu 20 000 IE/kg und mehr therapeutisch keinen Vorteil bringt und höchstens die Gefahr von Komplikationen, die mit der Serumtherapie verbunden sind, erhöht.

## 6. LEBER- UND NIERENSCHÄDEN

Maurath, Kirchner und Franke[53] berichten über Leber- und Nierenschäden bei sehr hoher TAT-Dosierung. Sie führen diese auf die große Phenolmenge zurück, die dem TAT zur Konservierung beigefügt ist. Die Grenze der toxisch wirkenden Phenolmenge liegt bei 1 - 4 g (Eckmann[22]).

Daraufhin wurden die Sektionsprotokolle von 38 seit 1940 an Tetanus verstorbenen Patienten auf Leber- und Nierenschäden geprüft.

Leberschädigung: darunter verstehen wir trübe Schwellung, Verfettung, Ödem.

38 Fälle seit 1940:

Gruppe A: 24 Fälle mit niedriger TAT-Dosierung, d.h. unter 20 000 IE/kg
Gruppe B: 14 Fälle mit hoher TAT-Dosierung, d.h. über 20 000 IE/kg

| | Leberschädigung | | |
|---|---|---|---|
| | ja | nein | $\Sigma$ |
| A | 13 | 11 | 24 |
| B | 12 | 2 | 14 |
| | 25 | 13 | 38 |

Errechnetes $x^2 = 3,95$, IW liegt unter 5 %.

Der tabulierte Wert für eine IW von 5 % bei einem Freiheitsgrad ist 3,84. Die Berechnung nach Pearson ($x^2$ = 3,909) und Yates ($x^2$ = 2,633) ergibt eine IW, die kleiner als 5 % und größer als 10 % ist.

Hier läßt sich die Nullhypothese nicht mit Sicherheit verwerfen. Es wird nun noch die Häufung von Leberschäden bei einer TAT-Dosierung unter 2000 IE/kg (unter 150 000 IE) gegenüber den Fällen mit über 2000 IE/kg (über 150 000 IE) TAT verglichen.

38 Fälle seit 1940:

Gruppe A: 15 Fälle, TAT-Dosierung unter 150 000 IE
Gruppe B: 23 Fälle, TAT-Dosierung über 150 000 IE = 2000 - 3000 IE/kg

Nullhypothese: es besteht kein Wirkungsunterschied.

38 Fälle seit 1940

| | Leberschädigung | | |
|---|---|---|---|
| | ja | nein | Σ |
| A | 5 | 10 | 15 |
| B | 20 | 3 | 23 |
| | 25 | 13 | 38 |

Errechnetes $x^2$ = 11,76, IW liegt unter 0,1 %.

Pearson: $x^2$ = 11,59, IW = 0,1 %

Yates: $x^2$ = 9,33, IW liegt zwischen 0,1 und 1 %.

Die Nullhypothese läßt sich hier mit Sicherheit verwerfen. Statistisch ist damit eine Häufung von Leberschäden bei Patienten, die mit großen, zumindest aber über dem Schwellenwert von 150 000 IE liegenden TAT-Dosen behandelt wurden, gesichert.

Vergleich der Häufigkeit von Nierenschäden

38 Todesfälle seit 1940:

Als Nierenschäden zeigten sich bei den Obduktionen Nephrose, trübe Schwellung, Verfettung und Ödem der Nieren.

Gruppe A: 24 Fälle mit niedriger TAT-Dosierung, unter 20 000 IE/kg
Gruppe B: 14 Fälle mit hoher TAT-Dosierung nach Weisschedel.

Nullhypothese: es besteht kein Wirkungsunterschied.

| | Nierenschäden | | |
|---|---|---|---|
| | ja | nein | $\Sigma$ |
| A | 3 | 21 | 24 |
| B | 10 | 4 | 14 |
| | 13 | 25 | 38 |

Errechnetes $x^2 = 13,58$, IW liegt unter 0,1 %

Pearson: $x^2 = 19,1$, IW unter 0,1 %.

Yates: $x^2 = 11,15$, IW unter 0,1 %.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit, die kleiner als 0,1 % ist, läßt sich deutlich eine Zunahme der Nierenschäden bei den mit hohen TAT-Dosen behan-

delten Patienten erkenne.

Es wurde nun noch die Häufigkeit von Nierenschäden bei Patienten, die unter dem Schwellenwert von 2000 IE/kg behandelt wurden, geprüft.

38 Todesfälle seit 1940:

Gruppe A: 15 Fälle mit TAT-Dosierung unter 2000 IE/kg
Gruppe B: 23 Fälle mit TAT-Dosierung über 2000 IE/kg

Nullhypothese: es besteht kein Wirkungsunterschied.

| | Nierenschäden | | |
|---|---|---|---|
| | ja | nein | $\Sigma$ |
| A | 1 | 14 | 15 |
| B | 12 | 11 | 23 |
| | 13 | 25 | 38 |

Errechnetes $x^2 = 7,23.$

Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt zwischen 0,1 und 1 %. Tabulierter Wert für eine IW von 1 % bei einem Freiheitsgrad ist 6,63, für eine IW von 0,1 % 10,82.

Pearson: $x^2 = 8,44$ IW zwischen 0 und 1 %,

Yates: $x^2 = 6,45$ IW etwas über 1 %.

Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 1 % läßt sich die Nullhypothese noch verwerfen.

Es zeigt sich somit eine statistisch gesicherte Zunahme von Nierenschäden bei einer TAT-Dosierung über 2000 IE/kg.

## 7. SYMPTOMATISCHE THERAPIE

Da sich im Berichtszeitraum nicht nur die Serumtherapie, sondern auch die symptomatische Therapie geändert hat, war zu prüfen, ob die moderne symptomatische Behandlung einen Einfluß auf die bisher ermittelten Ergebnisse ausgeübt hat.

Unter einer symptomatischen Therapie verstehen wir Tracheotomie zur künstlichen Beatmung mit dem Engström- oder Lundi-Respirator bei Dauercurarisierung und vegetativer Blockade.

Im Vierfeldertest unter gedanklicher Vernachlässigung der Serumtherapie wurde geprüft, ob sich statistisch ein Wesensunterschied gegenüber der früheren symptomatischen Therapie mit Morphium, $MgSO_4$, Calcium, Chloralhydrat und Avertin sichern läßt.

28 S-Fälle von 1956 - 1961:

Gruppe A: 14 Fälle mit moderner anaesthesiologischer Therapie,
Gruppe B: 14 Fälle, die mit der früheren symptomatischen Therapie behandelt wurden.

Nullhypothese: es besteht kein Wesensunterschied.

28 Fälle (1956 - 1961)

| | leb. | tot | $\Sigma$ |
|---|---|---|---|
| A | 4 | 10 | 14 |
| B | 8 | 6 | 14 |
| | 12 | 16 | 28 |

Errechnetes $x^2 = 2,33$, IW liegt zwischen 10 und 20 %.

Nach Pearson liegt die Irrtumswahrscheinlichkeit ebenfalls zwischen 10 und 20 % bei einem $x^2 = 2,33$. Die Berechnung nach Yates ergibt ein $x^2 = 1,31$ und damit eine Irrtumswahrscheinlichkeit von über 20 %.

Es zeigt sich also kein Wesensunterschied.

Nun wurden die 14 Fälle mit moderner anaesthesiologischer Therapie mit den 106 S-Fällen von 1906 - 1955 und den anderen 14 S-Fällen, die alle keine anaesthesiologische Therapie nach den heutigen Gesichtspunkten bekommen hatten, verglichen.

134 S-Fälle: 1906 - 1961

Gruppe A: 14 Fälle mit moderner anaesthesiologischer Therapie,
Gruppe B: 120 Fälle, die diese Therapie nicht bekommen hatten.

Nullhypothese: es besteht kein Wesensunterschied.

| | leb. | tot | $\Sigma$ |
|---|---|---|---|
| A | 4 | 10 | 14 |
| B | 38 | 82 | 120 |
| | 42 | 92 | 134 |

Errechnetes $x^2 = 0,06$, IW liegt weit über 20 %.

Pearson: $x^2 = 0,055$, IW über 20 %

Yates: $x^2 = 0,0046$, IW über 20 %.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von über 20 % kann die Nullhypothese nicht verworfen werden. Es läßt sich somit kein Wesensunterschied zwischen einer modernen, nach anaesthesiologischen Gesichtspunkten durchgeführten Therapie und der früheren Therapie, die meist nur in Sedierung, Tracheotomie und Ganglienblockade bestand, aufzeigen.

Daß die Patienten trotz aller Bemühungen starben, liegt wahrscheinlich nur daran, daß zu Beginn der Behandlung mit Tetanusantitoxin das Toxin schon fest an die Ganglienzellen des Zentralnervensystems gebunden war. Die Krampfanfälle und die dadurch bedingten Komplikationen konnten dann auf die Dauer nicht mehr beherrscht werden. Denn der Kranke stirbt eigentlich nicht an der Vergiftung durch das Toxin selbst, sondern erst sekundär an den Komplikationen, wie Atemnot, Aspirationspneumonien, Herz- und Kreislaufversagen. Diese gilt es mit der anaesthesiologischen Therapie zu beherrschen, da eine wirklich kausale Therapie noch nicht gefunden worden ist.

Aus diesem Grund hat die anaesthesiologische Therapie trotz der statistisch nicht zu sichernden Erfolge ihre volle Berechtigung.

Berechnung der Behandlungs- und Krankheitsdauer der mit und der nicht mit anaesthesiologischer Therapie behandelten S-Fälle seit 1956

Es wurde nun mit Hilfe des t-Testes geprüft, ob sich die moderne anaesthesiologische Therapie auf die Behandlungs- und Krankheitsdauer ausgewirkt hat.

| | Behandlungsdauer | | Krankheitsdauer | |
|---|---|---|---|---|
| | anaesthes. Ther. 10 F. | nicht-an. Ther. 6 F. | anaesthes. Ther. 10.F.. | nicht-an. Ther. 6 F. |
| Durchschnitt $\bar{x}$ | 9 Tage | 4,7 T. | 17,4 T. | 16 T. |
| Varianz $s^2$ | 71,11 | 14,06 | 88,26 | 41,6 |
| Standardabweichung s | ± 8,43 | ± 3,75 | ± 9,39 | ± 6,44 |
| t-Wert für n-1 | 2,262 = 9 | 2,571 = 5 | 2,262 = 9 | 2,571 = 5 |
| untere Vertrauensgrenze | 2,97 | 0,73 | 10,68 | 9,23 |
| obere Vertrauensgrenze | 15,03 | 8,6 | 24,12 | 22,77 |

Tabelle 15 zeigt, daß der Durchschnittswert der Behandlungsdauer bis zum Tode, und der wahre Mittelwert $\mu$, der zwischen oberer und unterer Vertrauensgrenze liegt, bei der modernen, symptomatischen Therapie eine gewisse Verlängerung erkennen läßt. Die Krankheitsdauer selbst ist nicht wesentlich verlängert worden.

Berechnung der Behandlungs- und Krankheitsdauer aller S-Todesfälle seit 1906

| | Behandlungsdauer | | Krankheitsdauer | |
|---|---|---|---|---|
| | anaesthes. Ther. 10 F. | nicht-an. Ther. 82 F. | anaesthes. Ther. 10 F. | nicht-an. Ther. 82 F. |
| Durchschnitt $\bar{x}$ | 9 T. | 3,92 T. | 17,4 T. | 12,5 T. |
| Varianz $s^2$ | 71,11 | 12,03 | 88,26 | 69,70 |
| Standardabweichung s | ± 8,43 | ± 3,46 | ± 9,39 | ± 8,34 |
| t-Wert für n-1 bei p=0,5 | 2,26 = 9 | 1,99 = 81 | 2,26 = 9 | 1,99 = 81 |
| untere Vertrauensgrenze | 2,97 | 3,17 | 10,68 | 10,67 |
| obere Vertrauensgrenze | 15,03 | 4,69 | 24,12 | 14,33 |

Tabelle 16: Untersucht man die Behandlungs- und Krankheitsdauer aller S-Fälle seit 1906 im Zusammenhang mit der anaesthesiologischen Therapie, so zeigt sich bei dieser eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 9 gegenüber von 3,93 Tagen bei nicht-anaesthesiologischer Therapie. Der wahre Mittelwert $\mu$ liegt zwischen 2,97 und 15,03, bei nicht-anaesthesiologischer Therapie liegt er zwischen 3,17 und 4,69 Tagen.

Auch die Krankheitsdauer zeigt eine Verlängerung bei den anaesthesiologisch behandelten Patienten gegenüber früher. Dies ist im wesentlichen auf die Verlängerung der Behandlungsdauer zurückzuführen.

## 8. TODESURSACHEN

Mit Änderung der Therapie änderten sich in den letzten Jahren auch die unmittelbaren Todesursachen.

Während früher die Patienten meist an einem Versagen der Atmung starben, sind heute die häufigsten Todesursachen Herzversagen, Lungenkomplikationen und das Hirnödem.

Von den 83 Todesfällen der Jahre 1906 - 1955 (Tab. 17) beruhten allein 29 auf einem reinen Atemversagen, an zweiter Stelle kam es dann zum Herzversagen und Lungenkomplikationen. Die vierthäufigste Todesursache war das Hirnödem. Heute hat sich diese Reihenfolge wesentlich geändert. Bei unseren seit 1956 verstorbenen Patienten kam es 12 mal zu einem Herzversagen, 10 Patienten wiesen ein Hirnödem auf, 9 bekamen Lungenkomplikationen. Nur in einem Fall kam es zum alleinigen Versagen der Atmung als Todesursache. Daß diese heute nicht mehr an erster Stelle steht, ist wohl auf die Dauerbeatmung und die Verhütung der Krampfanfälle durch Curare und andere Relaxantien zurückzuführen (Tab. 18 und 19).

83 Todesfälle: 1906 - 1955

| Todesursache | Anzahl der einzelnen Todesursachen |
|---|---|
| Herzversagen | 7 mal |
| Herzversagen u. Lungenkomplikationen | 6 " |
| Herzversagen, Lungenkomplikationen u. Hirnödem | 3 " |
| Herzversagen, Lungenkomplikationen u. Versagen der Atmung | 1 " |
| Herzversagen u. Hirnödem | 5 " |
| Herzversagen, Lungenkomplikationen, Versagen der Atmung u. Sepsis | 2 " |
| Herzversagen u. Atemstillstand | 1 " |
| Herzversagen, Muskelzerreißungen | 5 " |
| Herzversagen, Lungenkomplikationen, Muskelzerreißungen | 2 " |
| Herzversagen, Hirnödem, Muskelzerreißungen | 2 " |
| Herzversagen, Lungenkomplikationen, Hirnödem, Muskelzerreißungen | 1 " |
| Lungenkomplikationen u. Hirnödem | 5 " |
| Lungenkomplikationen, Versag. d. Atmung | 3 " |
| Lungenkomplikationen, Versag. d. Atmung Sepsis | 1 " |
| Lungenkomplikationen, Versag. d. Atmung, Muskelzerreißungen | 1 " |
| Lungenkomplikationen, Muskelzerreißungen | 1 " |
| Versagen d. Atmung | 29 " |
| Versagen d. Atmung, Hirnödem | 2 " |
| Versagen d. Atmung, Muskelzerreißungen | 1 " |
| andere Todesursachen | 1 " |

Tabelle 17: 83 Todesfälle der Jahre 1906 - 1955

| Todesursache | Anzahl |
|---|---|
| Herzversagen | 1 mal |
| Herzversagen, Lungenkomplikationen | 3 " |
| Herzversag. Lungenkompl. Hirnödem | 4 " |
| Herzversag. Lungenkompl. Hirnödem, Versagen d. Atmung | 2 " |
| Herzversagen, Lungenkompl. Hirnödem, andere Ursachen | 1 " |
| Herzversagen, Hirnödem | 2 " |
| Lungenkomplikationen, Hirnödem | 1 " |
| Hirnödem | 1 " |
| andere Ursachen | 1 " |

Tabelle 18: Die einzelnen Todesursachen bei 16 verstorbenen Patienten der Jahre 1956 - 1961

| Todesursache | 1906 - 1955 bei 83 Toten | 1956 - 1961 bei 16 Toten |
|---|---|---|
| Herzversagen | 37 mal | 12 mal |
| Lungenkomplikationen | 28 " | 9 " |
| Hirnödem | 15 " | 10 " |
| Versagen der Atmung | 43 " | 1 " |
| Sepsis | 5 " | - |
| andere Ursachen z.B. Muskelzerreißungen | 14 " | 2 " |

Tabelle 19: Häufigkeit der einzelnen Todesursachen bei 83 Toten (1906-1955) und 16 Toten (1956-1961)

Der Verdacht, daß das Alter der Patienten, die von einem Herzversagen oder von Lungenkomplikationen betroffen wurden, eine wesentliche Rolle spielen würde, erwies sich als falsch. Zumindest bei unseren 16 Todesfällen war eine Häufung von Herzversagen und Lungenkomplikationen in einem bestimmten Lebensalter nicht feststellbar.

Mit dem t-Test wurde das Durchschnittsalter der an einem Herzversagen verstorbenen Patienten berechnet, es betrug 33,25 Jahre. Das Durchschnittsalter der Patienten mit Lungenkomplikationen war 38,88, derjenigen mit einem Hirnödem 41,3 Jahre.

| | Herzversagen 12 F. | Lungenkomplikationen 9 F. | Hirnödem 10 F. |
|---|---|---|---|
| Durchschnitt $\bar{x}$ | 33,25 Jahre | 38,88 J. | 41,3 J. |
| Varianz $s^2$ | 381,11 | 461,86 | 720,67 |
| Standardabweichung s | ± 66,73 | ± 21,49 | ± 26,85 |
| t-Wert für n-1 | 2,201 = 11 | 2,306 = 8 | 2,262 = 9 |
| untere Vertrauensgrenze | 20,85 | 22,36 | 22,1 |
| obere Vertrauensgrenze | 45,65 | 55,40 | 60,50 |

Tabelle 20: Durchschnittsalter der an einem Herzversagen, Lungenkomplikationen und Hirnödem verstorbenen Patienten von 1956 - 1961

Aus der Tabelle sind jeweils noch die oberen und unteren Vertrauensgrenzen, zwischen denen sich der wahre Mittelwert $\mu$ befindet, ersichtlich.

Die Streuung der einzelnen Werte erscheint zu groß, um eine wirkliche Aussage machen zu können. Immerhin scheint zum Beispiel eine Häufung von Herzversagen und Lungenkomplikationen nicht, wie erwartet, nur bei älteren Patienten vorhanden zu sein. Das Lebensalter der Patienten scheint damit keine bevorzugte Rolle bei den genannten Todesursachen zu spielen. Dies wäre ein erneuter Hinweis darauf, daß die Schädigung des Herzens in erster Linie auf das Toxin zurückzuführen sein könnte, worauf Griesser[29] schon 1956 hingewiesen hat.

## 9. KOSTEN DER BEHANDLUNG

Es wurde geschildert, wieviel Sorgen und Mühen ein einziger Tetanusfall den Ärzten und dem Pflegepersonal bereitet und wie wenig zufriedenstellend die Ergebnisse in der Tetanusbehandlung im Grunde sind. Daher sollen zum Abschluß noch kurz die finanziellen Aufwendungen, die ein einziger Tetanusfall verursacht, erwähnt werden. Sie sind außerordentlich hoch.

Als Beispiel werden zwei Fälle angeführt, beide Patienten konnten geheilt werden.

Fall 1:

| | |
|---|---|
| I. Verpflegungskosten: | |
| a) 34 Tage zu | 19,50 DM |
| | 663,00 DM |
| b) Nachtwachen | 512,00 DM |
| II. Tetanus-Antitoxin: | |
| 1,35 Mill. | 2 370,00 DM |
| III. Medikamente: | |
| 16 x 500 ccm Tutofusin | 97,60 DM |
| Supracillin | 45,50 DM |
| 14 x 250 mg Reverin | 106,40 DM |
| | 3 795,40 DM |

| | |
|---|---|
| Übertrag: | 3795,40 DM |
| IV. Sauerstoff: | |
| zur künstlichen Beatmung | 1108,80 DM |
| | 4904,20 DM |

Fall II:

| | |
|---|---|
| I. Verpflegungskosten: | |
| a) 86 Tage zu | 19,70 DM |
| | 1694,20 DM |
| b) Nachtwachen ca. | 512,00 DM |
| II. Tetanus-Antitoxin: | |
| 1,2 Mill. | 1726,00 DM |
| III. Medikamente: | |
| 54 Drg. Paraxin | 61,40 DM |
| 21 x 500 $cm^3$ Tutofusin | 128,10 DM |
| 15 x 500 ccm Subsidal | 151,50 DM |
| 27 Amp. Supracillin | 87,75 DM |
| 20 Amp. à 250 mg Atosil | 23,40 DM |
| 300 ccm Humanserum | 42,00 DM |
| 500 ccm Aminofusin | 13,25 DM |
| 1 g Streptomycin | 2,50 DM |
| 500 ccm Blut | 45,00 DM |
| IV. Sauerstoff: | |
| zur künstlichen Beatmung ca. | 1100,00 DM |
| | 5721,10 DM |

Bei diesen hohen Kosten, die ein einziger Tetanusfall dem Patienten oder dem Kostenträger verursacht, ist es unverständlich, daß eine aktive Immunisierung noch nicht gesetzlich vorgeschrieben ist.

## 10. DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG

Zur Diskussion stehen die Behandlungsergebnisse der Tetanuserkrankung seit 1956. Die Behandlung erfolgte zum größten Teil nach dem Therapieschema von Weisschedel.

Um Vergleichsmöglichkeiten zu haben, zogen wir die von Griesser[29] schon 1956 geschilderten 106 schweren Tetanusfälle heran, und verglichen sie mit 28 schweren Fällen der Jahre 1956 - 1961. Bei den 106 Fällen kam es damals zu 76, bei den 28 Fällen zu 16 Todesfällen. Die Abhängigkeit der Prognose von der Inkubationszeit läßt sich erneut bestätigen. Die durchschnittliche Inkubationszeit betrug bei den überlebenden Patienten 11,2 Tage bis 1955, seitdem 12,58 Tage, bei den Verstorbenen bis 1955 8,81 Tage, seitdem 10,13 Tage. Je länger also die Inkubationszeit ist, desto günstiger sind die Chancen, die Erkrankung zu überstehen.

Die Altersverteilung aller S-Fälle scheint eine Häufung der Tetanuserkrankung im ersten und zweiten Lebensjahrzehnt zu zeigen. Die Letalität war in diesem Alter bis 1955 am größten, nach 1956 jedoch am geringsten.

Unserer Ansicht nach läßt sich aber eine statistisch zu sichernde Aussage über eine Häufung der Erkrankung und Mortalität in einer bestimmten Altersgruppe nicht machen, da die Zahl der Fälle hierfür zu klein erscheint.

Ein Vergleich der jetzigen Behandlungs- und Krankheitsdauer gegenüber früher zeigt eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit bis zum Tode.

Die Untersuchung der Behandlungsergebnisse der mit hohen TAT-Dosen, entsprechend der Weisschedelschen Forderung behandelten 24 S-Fälle, verglichen mit den 110 Fällen, die eine TAT-Dosierung unter 20 000 IE/kg bekommen hatten, zeigte keinen Wesensunterschied. Die Behandlungs- und Krankheitsdauer ist bei den Patienten mit hoher TAT-Dosierung länger.

Während Eckmann[22] der Ansicht ist, daß die Serumtherapie beim manifesten Tetanus keinen Einfluß auf den weiteren Krankheitsverlauf hat, vertritt Griesser[29] die Ansicht, daß die Serumtherapie auf jeden Fall ihre Berechtigung hat. 1956 wies Griesser[29] darauf hin, daß der Schwellenwert einer sinnvollen Serumtherapie wahrscheinlich bei 2000 bis 3000 IE/kg liegt. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 % läßt sich dieser Schwellenwert bestätigen. Eine höhere TAT-Dosierung entsprechend der Forderung Weisschedels bietet unserer Ansicht nach therapeutisch keine Vorteile mehr. Es läßt sich statistisch kein Wirkungsunterschied bei den hochdosiert behandelten Patienten gegenüber den mit niedriger Dosierung behandelten aufzeigen.

Ein weiteres Problem einer sehr hohen TAT-Dosierung sind die Leber- und Nierenschädigungen, auf die Maurath, Kirchner und Franke[54] aufmerksam gemacht haben.

Eine Prüfung von 38 Sektionsprotokollen seit 1940 ließ oberhalb eines Schwellenwertes von 2000 IE/kg und mehr eine deutliche Zunahme der Leber- und Nierenschäden erkennen, was auf das beigefügte Phenol zurückzuführen ist.

Eine Untersuchung der Behandlungsergebnisse der modernen anaesthesiologischen Therapie gegenüber der früheren, nicht anaesthesiologischen Therapie anhand von 28 schweren Tetanusfällen seit 1956, zeigt keinen signifikanten Wesensunterschied zwischen beiden Therapiearten. Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag auch bei der Berechnung aller S-Fälle über 20 % (1906 - 1961). Die Berechnungen des Durchschnitts und des wahren Mittelwertes $\mu$ der Behandlungs- und Krankheitsdauer zeigen bei voller anaesthesiologischer Therapie eine gewisse Verlängerung der Überlebenszeit bis zum Tode.

Die letzten Ergebnisse sprechen damit für eine moderne anaesthesiologische Therapie. Unserer Ansicht nach hat sie ihre volle Berechtigung, auch wenn sich statistisch kein Wesensunterschied gegenüber früher sichern läßt. Es sollte stets der Versuch gemacht werden, die sekundär auftretenden Komplikationen, wie Atemstillstand infolge von Zwerchfellkrämpfen, Pneumonien, Herz- und Kreislaufversagen zu beherrschen. Das ist bis jetzt nur mit einer anaesthesiologischen Therapie möglich.

Auf Grund dieser Therapie hat sich auch die unmittelbare Todesursache in den letzten Jahren geändert. Ein plötzlicher Atemstillstand kommt fast nicht mehr vor. In der Mehrzahl der Todesursachen liegt heute das Herzversagen an der Spitze, dann kommen Lungenkomplikationen und das Hirnödem.

Abschließend muß gesagt werden, daß die Behandlungsergebnisse seit 1956 gegenüber früheren Jahren sich nicht wesentlich verbessert haben.

Eine kausale Therapie ist noch nicht gefunden worden. Auch die Ergebnisse der symptomatischen Therapie zeigen nicht die gewünschten Erfolgte. Es bleibt die resignierende Feststellung, daß der einmal ausgebrochene Wundstarrkrampf auch heute noch eine schicksalhafte Erkrankung zu sein scheint, bei der es offenbar allein von der Widerstandskraft des Patienten abhängt, ob er die Erkrankung übersteht oder nicht.

Eine aktive Immunisierung, die völlig ungefährlich ist, bietet die einzige Möglichkeit, den Ausbruch eines Tetanus zu verhindern.

## LITERATURVERZEICHNIS


[1] Abel, J.J. und Chalian: Bull. J. Hopkins Hosp. 62, 610, 1938, (zit. nach Schmidt[70])

[2] Abel, J.J., Evans und Hampil: Bull. J. Hopkins Hosp. 59, 307, 1936, (zit. nach Schmidt[70])

[3] Abel, J.J. und B. Hampil: Bull. J. Hopkins Hosp. 57, 343, 1935, (zit. nach Eckmann[22])

[4] Antona D' n. Velensin: C.R.Soc.Biol. 115, 1209, 1934 (zit. nach Schmidt[70])

[5] Aschoff und Robertson: Über die Fibrillentheorie und andere Fragen der Toxin- und Antitoxinwanderung beim Tetanus Med. Klinik 1915, 715

[6] Barr, M: J. Path. Bakt. 63, 557, 1951
British mde. J. 4940, 635, 1955,
British J. exper. Path. 37, 11, 1956
(zit. nach Eckmann[22])

[7] Barth und Haring: Die Behandlung des Tetanus mit Kollidon Dtsch. Gesundheitswesen 10, 491 1955

[8] Behring, E. und Kitasato: Dtsch. med. Wschr. 16, 1113, 1890

[9] Bennhold und R. Schubert: Über die Plasmaähnlichkeit des Periston Klin. Wschr. 22, 1944

[10] Bickel und J. Dieckhoff: Klin. und experimentelle Untersuchungen zur Behandlung des Tetanus mit Periston-N Zeitschr. für die gesamte Innere Medizin und ihre Grenzgebiete 3, 116, 1955

[11] Brieger, L: Zur Kenntnis der Ätiologie des Wundstarrkrampfes D.m.W. 303, 1887

[12] Bronisch, F.W.: Zur intralumbalen Tetanusbehandlung. Unter besonderer Berücksichtigung des $MgSO_4$ Mschr. Unfallheilkunde 58, 330, 1955

[13] Brücke, H.G.: Langenbecks Archiv und Dtsch. Zeitschr. für Chirurgie 284, 149, 1956

14 Buzello, A.: Der Wundstarrkrampf des Menschen
Neue Deutsche Chirurgie, 45, 1929

15 Buzello und Rahmel: Der Nachweis von Tetanusbazillen im Darm gesunder Menschen Archiv klin. Chir. 130, 1924, 660

16 Christian, L. und G. Schlag: Die Therapie des manifesten Tetanus mit intraarterieller Serumapplikation und Liquorpumpe, Tetracyn und vegetativer Blockade
Chirurg 27, 149, 1956

17 Ciocatto, E.: Über die Therapie des Tetanus
Therapiewoche, Heft 1/2, 43, 1955

18 Courmont, J. und M. Doyon: Arch. de Physiol. 25, 64 1893 und C.r.Soc.Biol. 45, 294, 1893, (zit. nach Schmidt[70])

19 Cuendet, M.: Soins oculaires dans le cas de tétanos curarisé
Schweiz. med. Wschr. 1957, 1194, (zit. nach Zentr. O. f. d. ges. Chir. 149, 204, 1958, ref. v. Tilmann/Oberhausen)

20 Devens, K. und P. Schostok: Zur neuzeitlichen Therapie des Tetanus
Chir. 28, 253, 1957

21 Diaz-Revera, R.S., L.R. Deliz und J. Berio Suarez: J. Med. Ass. 138, 191, 1948, (zit. nach Schmidt[70])

22 Eckmann, L.: Prophylaxe und Therapie
Benno Schwabe & Co, Verlag Stuttgart/Basel, 1960

23 Eichholtz, F.: Lehrbuch der Pharmakologie, Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1957, 262

24 Frank, M.: (zit. nach Spath[77])

25 Friedemann, U., B. Zuger und A. Hollander: J. Immunology 36, 473, 1939 (zit. nach Eckmann[22])

26 Giese, G.: Die Behandlung des Tetanus mit Muskelrelaxantien und künstlicher Hypothermie
Münch. med. Wschr. 101, 48, 1959

27 Ginzel, K.H., H. Leupold-Löwenthal, W. Weis: Wiener med. Wschr. 99, 299, 1949

28 Gött, U.: Curarisierung und Dauerbeatmung zur Behandlung des schweren Tetanus
Ärztl. Wschr. 76, 1951

[29] Griesser, G.: Über den Einfluß der Therapie auf die Prognose des Friedenstetanus
Langenbecks Archiv u. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurgie 284, 1956

[30] Haid, B.: Fortschritte in der Behandlung des Wundstarrkrampfes
Langenbecks Archiv und Dtsch. Zeitschr. f. Chir. 290, 118, 1958

[31] Hellner-Nissen-Vosschulte: Lehrbuch der Chirurgie
H. Kuntzen: Tetanus. S. 53, Georg Thieme Verlag Stgt.

[32] Hellpap: Zur Vermeidung der Serumkrankheit durch Tetanus-Fermo-Serum
Zbl. Chir. 6, 1943

[33] Hopf, A.: Querschnittslähmungen nach $MgSO_4$-Behandlung beim Tetanus
Mschr. Unfallheilkunde 58, 337, 1955

[34] Hossli, G.: Die symptomatische Behandlung des schweren Tetanus
Langenbecks Archiv und Dtsch. Zeitschr. für Chirurgie 284, 102, 1956

[35] Hübner, A.: Grundsätze zur Tetanusbekämpfung
Mschr. Unfallheilkunde 63, 193, 1960

[36] Hübner, A.: Komplikationen bei der Simultanimpfung
Mschr. Unfallheilkunde 63, 192, 1960

[37] Imbriano, A.E.: Prensa med. argent. 37, 2403, 1950, ref. Chem. Zbl.
(zit. nach Schmidt[70])

[38] Imdahl, H. und U. Gött: Einige Bemerkungen zur Prognose des Tetanus
Langenbecks Archiv und Dtsch. Zeitschr. für Chirurgie 288, 162, 1958

[39] Jeissmann, K.H.: Über Tetanuserkrankungen nach Verletzungen in Bergbaubetrieben
Mschr. Unfallheilkunde 59, 268, 1956

[40] Kelly, R.E. und D.R. Laurence: Lancet 1956, 118, (zit. nach Eckmann[22])

[41] Killian, H.: Über Tetanusbehandlung
Dtsch. med. Wschr. 76, 1951

[42] Kocher, Th.: Behandlung schwerer Tetanusfälle
Dtsch. med. Wschr. 1914, 1953 u. 1981

[43] Kohlfahl, M.: Erfahrungen über die Behandlung des Tetanus bei kombinierter Anwendung von My 301 und Megaphen
Chirurg 26, 363, 1955

[44] Kolb, H.: Klin. und experimentelle Untersuchungen zur Behandlung des Tetanus mit Periston-N
Inaug.Diss. Univ. Kinderklinik Halle/Saale, Dir. Prof. Dr. med. Dieckhoff 1953

[45] Krinitzky: Zur Frage nach dem Mineralstoffwechsel beim experimentell erzeugten Tetanus
Biochem Zschr. 183, (zit. nach Buzello)

[46] Küster, J.: Ist durch eine operative Behandlung der Wunde oder Narbe der Verlauf des Wundstarrkrampfes günstig zu beeinflussen?
Inaug. Diss. 1958, Chir. Univ. Klinik Tübingen,
Dir. Prof. Dr. med. Dick

[47] Laurence, D.R., E. Berman, J.N. Scragg and Adams: Lancet 1958, I
(zit. nach Eckmann[22])

[48] Läwen: Experimentelle Untersuchungen über die Möglichkeit den Tetanus mit Curarin zu behandeln
Zbl. f. Chir. 34, 1907, I

[49] Lexer und Rehn: Lehrbuch der allgemeinen Chir. 1, 517, 1957

[50] Lorenz, K.: Der Tetanus neonatorum und seine Behandlung
Dtsch. med. Wschr. 1691-1685, 1957

[51] Marie: Ann. Inst. Pasteur 11, 591, 1898, (zit. nach Schmidt[70])

[52] Martini, P.: Methodenlehre der Therapeutisch-Klinischen Forschung
Springer Verlag Göttingen-Heidelberg-Berlin 1953 S.48

[53] Maurath, J., E. Kirchner und D. Franke: Über eine Komplikationsmöglichkeit bei der Behandlung des Tetanus mit hohen Antitoxindosen
Med. Welt 1960, 431

[54] Mayer, J.B. Zbl. Bakt. I.O. 139, 137, 1937, (zit. nach Schmidt[70])

[55] Meyer, H. und F. Ransom: Untersuchungen über den Tetanus
Arch. exper. Path. 49, 369, 1903

[56] Moeschlin, S.: Therapiefibel der Inneren Medizin für Klinik und Praxis
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 564, 1961

[57] Möllerfeld, N.: Beitrag zur Therapie des Tetanus
Zbl. f. Chir. 80, 1536, 1953

[58] Mörl, F.: Untersuchungen und Erkenntnisse zur Prophylaxe des Wundstarrkrampfes
Langenbecks Archiv und Dtsch. Zschr. f. Chir. 284, 126, 1956

[59] Mörl, F. und S. Richter: Erfahrungen und Gedanken über den Tetanus, seine Behandlung und seine Prophylaxe
Dtsch. Gesundheitswesen 6, 1093, 1951

[60] Ondarza, R. und G. Wichmann: Behandlung der Spasmen beim Tetanus mit My 301 (Guajakolglycerinäther)
Zbl. f. Chir. 77, H. 52, 2514, 1952

[61] Pape, E.: Die Behandlung des Tetanus mit der Liquorpumpe nach Speransky
Mschr. Unfallheilkunde 59, 104, 1956

[62] Pelloja, M.: Rev. d'Immunology 14, 123, 1950 (zit. nach Schmidt[70])

[63] Pelloja, M. und M. Campini: Démonstration cytochimique du comportement dans les cellules myoabdotiques des animaux tétanisés experimentalement
Schw. med. Wschr. 80, 1015, 1950

[64] Pflüger, H.: Die Behandlung des manifesten Tetanus mit künstlicher Dauerbeatmung und Succinylcholin-Dauer-Tropf
Chir. 31, 408, 1960

[65] Ralmalhao: Die Behandlung des Tetanus
Portugal Méd. 40, 96, 1956

[66] Saegesser, M.: Das $MgSO_4$ in der Behandlung des Tetanus
Chirurg 10, 770, 1938

[67] Scheerer, F.: Zur Tetanusprophylaxe
Langenbecks Archiv und Dtsch. Ztschr. f. Chirurgie 284, 134, 1956

[68] Schlegel, J.: Helvetia chirurgica Acta 1951, 378, (zit. nach Schmidt[70])

[69] Schlegel, J.: Tetanustherapie und Prophylaxe
Langenbecks Archiv und Dtsch. Ztschr. f. Chirurgie 284, 80-102, 1956

70 Schmidt, H.: Pathogenese, Therapie und Prophylaxe des Tetanus
N.G. Elwert Universitäts- und Verlagsbuchhandlung
Marburg/Lahn, 1952

71 Schostok, P.: Die Erfolgsaussichten bei der Behandlung des schweren Tetanus
Langenbecks Archiv und Dtsch. Ztschr. f. Chir. 284, 142, 1956

72 Schubert, R.: Ergebnisse einer neuartigen Therapie des schweren Tetanus mit niedermolekularem Polyvinylpyrrolidon
Dtsch. med. Wschr. 79, 179, 1954

73 Schubert, R.: Die Anwendung von Periston-N zur Serum- und Zellwäsche und ihre klinische Bedeutung
Dtsch. med. Wschr. 76, 1487, 1951

74 Schütze, E.: Zur Behandlung des Tetanus
Chir. 28, 257, 1957

75 Segart, W.E. und Mitarbeiter: J. Pediat. 772, 1952, (zit. nach Eckmann[22])

76 Sehrt: Der Wundstarrkrampf
Med. Welt 11, 1773, 1937

77 Spath, F.: Erfahrungen der Grazer Klinik zur Tetanusfrage
Langenbecks Archiv und Dtsch. Ztschr. f. Chir. 284, 101, 1956

78 Speransky: Ann. Inst. Pasteur 43, 1928 (zit. nach Christian und G. Schlag[16])

79 Speransky: Ann. Inst. Pasteur 42, 179, 1928 (zit. nach Schmidt[70])

80 Spiegel: Beiträge zur Lehre vom Tetanus
Veröff. Kriegs. und konstit. Path. 3, Fischer, Jena, 1922, (zit. nach Lexer und Rehn[49])

81 Stirnemann, H. und R. Brönnimann: Erfahrungen in der Tetanusbehandlung. Bericht über die im letzten Jahr behandelten 12 Fälle.
Langenbecks Archiv und Dtsch. Ztschr. f. Chir. 286, 335, 1957

82 Stirnemann, H. und F. Roth: Rückblick auf 33 Tetanusfälle
Klin. Wschr. 38, 626, 1960

[83] Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie
Langenbecks Archiv und Dtsch. Ztschr. f. Chir. 284, 459, 1956

[84] Takaki: Beitrag zur chem. Physiol. u. Pathol. 11, 288, 1908 (zit. nach Schmidt[70])

[85] Tempé, Manzini und Uhlhorn: C.r. Soc. Biol. 106, 236, 1931, (zit. nach Schmidt[70])

[86] Walter, A.M. und Heilmeyer, L.: Indikation und Anwendung der Chemotherapeutika und Antibiotika
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1954, 346 (zit. nach Eckmann[22])

[87] Weber, G.: Der Spättetanus und seine Prognose
Münch. med. Wschr. 91, 249, 1944

[88] Weisschedel, E.: Zur modernen Behandlung des Tetanus
Dtsch. med. Wschr. 84, 2222, 1959

[89] Weisschedel, E.: Die Heilung des ausgebrochenen Tetanus im Experiment
Langenbecks Archiv und Dtsch. Ztschr. f. Chir. 289, 1958, Sonderdruck

Herrn Prof. Dr. Dick möchte ich herzlich danken, daß ich meine Arbeit an seiner Klinik schreiben durfte.
Ebenso möchte ich Herrn Privatdozent Dr. Griesser für die Überlassung des Themas sowie für seine freundliche Hilfsbereitschaft bei der Zusammenstellung der Arbeit meinen herzlichen Dank sagen.
Herrn Prof. Dr. Letterer danke ich für die Überlassung der Sektionsprotokolle des Pathologischen Instituts der Universität in Tübingen.

## Lebenslauf

Am 29. 11. 1937 wurde ich als zweites Kind des Kaufmanns Carl W. Neumann und seiner Ehefrau Ernestine Neumann geb. Genée in Leipzig geboren. Die Grundschule besuchte ich in Leipzig, Rautenkranz und Hungen/Kreis Gießen. 1948 bestand ich die Aufnahmeprüfung für die Höhere Schule. Ab 1951 besuchte ich das Evang. Mörike-Gymnasium und legte dort am 26. 2. 1957 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1957 begann ich das Studium der Medizin an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen. Die ärztliche Vorprüfung legte ich nach dem Wintersemester 1959/60 in Tübingen ab. Die beiden ersten klinischen Semester studierte ich an der Universität München. Anschließend kehrte ich nach Tübingen zurück und bestand am 3. September 1963 mein Staatsexamen in Tübingen. Seit dem 15. September 1963 bin ich auf der Inneren Abteilung des Marienhospitals in Stuttgart als Medizinalassistentin beschäftigt.